

Aus der Psychiatrischen Klinik II der
Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. H. Helmchen

Veränderung des weißen Blutbildes unter dem
Einfluß von Psychopharmaka, unter besonderer
Berücksichtigung der Agranulozytose

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Maria-Luise Schäper, geb. Krause
aus Gollnow

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Psychiatrischen Klinik II der
Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. H. Helmchen

Veränderung des weißen Blutbildes unter dem
Einfluß von Psychopharmaka, unter besonderer
Berücksichtigung der Agranulozytose

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Maria-Luise Schäper, geb. Krause
aus Gollnow

Referent: Professor Dr. med. H. Helmchen

Korreferent: Professor Dr. med. H. Brücher

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 9. Juni 1976



Ich möchte Herrn Dr. med. W. MAURUSCHAT danken, der die Anregung zu dieser Arbeit gab und mich mit fachlichem Rat immer wieder unterstützte; außerdem danke ich Frau K. SCHMIDT für alle freundliche Beratung, die statistische Auswertung des Materials betreffend.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. H. HELMCHEN für seine sachkundige und zuverlässige Hilfe und die Kontrolle aller Stadien - bis zur Fertigstellung der Arbeit.

Einleitung	1
1. Die Eltern	2
1.1. Die Eltern	2
1.2. Die Eltern	2
1.3. Die Eltern	2
1.4. Die Eltern	2
1.5. Die Eltern	2
1.6. Die Eltern	2
1.7. Die Eltern	2
1.8. Die Eltern	2
1.9. Die Eltern	2
1.10. Die Eltern	2
1.11. Die Eltern	2
1.12. Die Eltern	2
1.13. Die Eltern	2
1.14. Die Eltern	2
1.15. Die Eltern	2
1.16. Die Eltern	2
1.17. Die Eltern	2
1.18. Die Eltern	2
1.19. Die Eltern	2
1.20. Die Eltern	2
1.21. Die Eltern	2
1.22. Die Eltern	2
1.23. Die Eltern	2
1.24. Die Eltern	2
1.25. Die Eltern	2
1.26. Die Eltern	2
1.27. Die Eltern	2
1.28. Die Eltern	2
1.29. Die Eltern	2
1.30. Die Eltern	2
1.31. Die Eltern	2
1.32. Die Eltern	2
1.33. Die Eltern	2
1.34. Die Eltern	2
1.35. Die Eltern	2
1.36. Die Eltern	2
1.37. Die Eltern	2
1.38. Die Eltern	2
1.39. Die Eltern	2
1.40. Die Eltern	2
1.41. Die Eltern	2
1.42. Die Eltern	2
1.43. Die Eltern	2
1.44. Die Eltern	2
1.45. Die Eltern	2
1.46. Die Eltern	2
1.47. Die Eltern	2
1.48. Die Eltern	2
1.49. Die Eltern	2
1.50. Die Eltern	2
1.51. Die Eltern	2
1.52. Die Eltern	2
1.53. Die Eltern	2
1.54. Die Eltern	2
1.55. Die Eltern	2
1.56. Die Eltern	2
1.57. Die Eltern	2
1.58. Die Eltern	2
1.59. Die Eltern	2
1.60. Die Eltern	2
1.61. Die Eltern	2
1.62. Die Eltern	2
1.63. Die Eltern	2
1.64. Die Eltern	2
1.65. Die Eltern	2
1.66. Die Eltern	2
1.67. Die Eltern	2
1.68. Die Eltern	2
1.69. Die Eltern	2
1.70. Die Eltern	2
1.71. Die Eltern	2
1.72. Die Eltern	2
1.73. Die Eltern	2
1.74. Die Eltern	2
1.75. Die Eltern	2
1.76. Die Eltern	2
1.77. Die Eltern	2
1.78. Die Eltern	2
1.79. Die Eltern	2
1.80. Die Eltern	2
1.81. Die Eltern	2
1.82. Die Eltern	2
1.83. Die Eltern	2
1.84. Die Eltern	2
1.85. Die Eltern	2
1.86. Die Eltern	2
1.87. Die Eltern	2
1.88. Die Eltern	2
1.89. Die Eltern	2
1.90. Die Eltern	2
1.91. Die Eltern	2
1.92. Die Eltern	2
1.93. Die Eltern	2
1.94. Die Eltern	2
1.95. Die Eltern	2
1.96. Die Eltern	2
1.97. Die Eltern	2
1.98. Die Eltern	2
1.99. Die Eltern	2
1.100. Die Eltern	2

Meinen Eltern
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Methode	10
2.1. Patientengruppen	10
2.1.1. Selektion	10
2.1.2. Labormethode	11
2.2. Kontrollgruppe	12
2.2.1. Selektion	12
2.2.2. Labormethode	13
2.3. Auswertungsverfahren	14
2.3.1. Beschreibende Statistik	14
2.3.2. Schließende Statistik	15
3. Befunde	16
3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung	16
3.2. Dosierung der Medikamente	18
3.3. Häufigkeit einzelner Elemente des weißen Blutbildes	18
3.3.1. Unterteilung nach dem Geschlecht	18
3.3.2. Unterteilung nach dem Alter	21
3.4. Verlaufscharakteristik	23
3.5. Wilcoxon-Test für 2 Stichproben - alle ersten Blutbilder der Patienten gegen alle Blutbilder der Kontrollgruppe	24
3.6. Wilcoxon-Test für 2 Stichproben - Kontrollgruppenblutbilder gegen die 2. und 3. Blutbilder der Patienten unter Psychopharmakaeinfluß	26
4. Diskussion der Ergebnisse	29
5. Zusammenfassung	33
6. Literatur	35
7. Anhang von Tabellen und Abbildungen	47

1. EINLEITUNG =====

"Man kann wohl ... beistimmen, daß das Blutbild bei Psychosen praktisch bedeutungslos ist", so liest man in einer psychiatrischen Fachzeitschrift von 1934 (171). Zwanzig Jahre später schien diese Ansicht grundlegend überholt.

1953 wurden die "Psychopharmaka", als erstes das Chlorpromazin, in die Therapie psychischer Erkrankungen aufgenommen. Schon bald danach erkannte man den Zusammenhang zwischen dem Auftreten schwerer Störungen im blutbildenden System und der Anwendung von Psychopharmaka. Unter allen vermuteten und nachgewiesenen Komplikationen, die das Blutbild betrafen, war es vor allem die damals häufig tödlich verlaufende Agranulozytose, die die Psychiater und Pharmakologen in aller Welt beschäftigte. Von 1955 bis 1964 wurden von mir mehr als 140 Publikationen in der englischsprachigen und deutschen Fachliteratur zu diesem Thema registriert. In den Jahren 1965 bis 1974 fanden sich weniger als 20 Beiträge, in denen Blutbildveränderungen und Agranulozytose nach Psychopharmaka eine Rolle spielten. Die Nebenwirkungen dieser Medikamente sind den Klinikern inzwischen bekannt. Agranulozytosen, die gefährlichsten Nebenwirkungen, sind anscheinend so selten, daß das dadurch begründete Risiko angesichts der Notwendigkeit und des Erfolgs der Psychopharmaka in Kauf genommen wird.

Es erscheint somit berechtigt, anhand eines umfangreichen und systematisch gesammelten Materials der letzten Jahre erneut folgende Fragen zu überprüfen:

- a) Wie häufig ist die Agranulozytose unter Therapie mit Psychopharmaka?
- b) Handelt es sich um echte Agranulozytosen bzw. treten nur Agranulozytosen oder auch andere Veränderungen des weißen Blutbildes auf?
- c) Welche anderen Veränderungen des weißen Blutbildes treten noch auf?
- d) Besteht ein Zusammenhang zwischen Agranulozytosen und anderen Veränderungen des weißen Blutbildes bzw. gibt es Indikatoren im Blutbild für Agranulozytosegefährdung?

Heutzutage gehört es zu den Selbstverständlichkeiten einer kli-

Lfd.Nr.	Arch.Nr. d. KG Geschlecht	Alter (in J.)	Medikam. mittl.Dos. (mg/die)	Zeit zw. letztem norm.BB u. Agr.Fest- stellung in Tagen	Tag der Agr.Fest- stellung nach Beginn d.Thherapie (in Tagen)
I.	1375/65 ♀	54	Taxilan 400	8	36
II.	217/66 ♀	69	Taxilan 250	7	45
III.	1072/67 ♀	68	Taxilan 300	16	43
IV.	606/68 ♀	63	Taxilan 600	13	31
V.	738/66 ♀	26	Taxilan 700	46	87
VI.	655/68 ♀	18	Clozapin 300	12	42
VII.	539/68 ♂	24	Taxilan 600	8	29
VIII.	251/73 ♂	23	Taxilan 700	15	46
IX.	6/71 ♂	25	Taxilan 300	16	30

Tabelle 1-a

Niedr. Leukozytenz./mm ³ bei Manifestation d. Agranulozytose	Differentialblutbild	absolute Zahlen
	Bas/Eos/Stab/Segm/Ly/Mo in %	Bas/Eos/Stab/Segm/Ly/Mo
1800	3 / 1 / 0 / 0 / 56 / 39	54 / 18 / 0 / 0 / 1008/702
1200	0 / 1 / 0 / 0 / 94 / 5	0 / 12 / 0 / 0 / 1128/60
2500	0 / 0 / 1 / 7 / 62 / 26	0 / 0 / 25 / 175 / 1550/650
1900	1 / 11 / 1 / 0 / 77 / 10	19 / 209 / 19 / 0 / 1463/190
2200	0 / 27 / 0 / 2 / 53 / 18	0 / 594 / 0 / 44 / 1166/396
1700	0 / 2 / 0 / 0 / 97 / 1	0 / 34 / 0 / 0 / 1649 / 17
2800	0 / 6 / 3 / 0 / 40 / 48	0 / 168 / 84 / 0 / 1120/1344
3600	1 / 4 / 7 / 5 / 74 / 9	36 / 144 / 252 / 180 / 2664/324
4600	1 / 3 / 0 / 11 / 82 / 3	46 / 138 / 0 / 506 / 3772/138

Tabelle 1-b

rotes BB bei Agr.manifesta- tion Hb/Ery./Hb _E g% Mill. $\bar{p}_g$	Klinische Symptome	Zeit bis zur Norm des weißen BB (in Tagen)	Agranulozytose oder toxisch-allergische Granulozytopenie
13,8/4,7/29	keine	13 Tage (über- schießende Leukozytose)	toxisch-allergische Granulozytopenie
12,4/3,9/32 (Thromboz. 358800)	Angina, Müdigkeit	16	Agranulozytose
13,8/4,7/29	Müdigkeit	10	toxisch-allergische Granulozytopenie
12,4/4,4/28	Angina, Geschwür an d.Zunge, Er- brechen, feuchte RG ges.Lunge	12	Agranulozytose
11,0/3,8/29	Fieber bis 39°C	16	toxisch-allergische Granulozytopenie
13,4/4,3/30	Angina, Erbrechen, Panaritium am Finger (in Std.)	Zeit nicht bekannt, Genesung.	Agranulozytose
12,4/4,2/29	Angina, Fieber Müdigkeit	7	Agranulozytose
15,4/4,6/33	keine	11 (über- schießende Leukozytose)	toxisch-allergische Granulozytopenie
14,2/4,9/29	keine	3	toxisch-allergische Granulozytopenie

nisch psychopharmakologischen Therapie, daß die Blutbilder der Patienten in regelmäßigen, d. h. 8- bis 14tägigen, Abständen kontrolliert werden. Die Aufzeichnungen über routinemäßige Blutbildkontrollen gaben die Möglichkeit, die aufgeworfenen Probleme zu untersuchen. Dazu wollten wir einen Teil der Blutbilder, die in Laborbüchern und Krankengeschichten erfaßt waren, im Hinblick auf die genannten Fragen auswerten.

Bei der Durchsicht der Laborbücher der letzten 10 Jahre fanden wir bei einer Gesamtzahl von ca. 9000 Patienten unter Therapie mit Psychopharmaka 9 Patienten (d. h. Behandlungsrisiko = 0,1 %) mit Agranulozytosen bzw. ausgeprägten Granulozytopenien, die nach Heranziehung der Krankengeschichten als durch Psychopharmaka hervorgerufen gelten konnten.

Die Kasuistik dieser Agranulozytosen möchte ich, anknüpfend an die von H. HIPPIUS 1962 aus unserer Klinik beschriebenen 11 Fälle (72) hier einfügen (Tabelle 1).

Sechs der von uns erfaßten Agranulozytosen betrafen Frauen; vier von diesen waren beim Auftreten der Agranulozytose älter als 50 Jahre (152).

I. 54jährige Patientin mit einer paranoid-halluzinatorischen Psychose im Involutionalter. Am 36. Behandlungstag mit Taxilan® (Perazin) wurden bei einer routinemäßigen Blutbildkontrolle nur noch 1800 Leukozyten (Mit 0 Stabkernigen und 0 Segmentkernigen) gefunden. Das letzte Blutbild davor mit noch normalen Werten war am 28. Behandlungstag gemacht worden. Klinisch ging es der Patientin gut. Taxilan wurde sofort abgesetzt und eine Therapie mit Solu-Decortin H, Reverin und Vitaminen begonnen. Nach 13 Tagen hatte sich das weiße Blutbild bis auf eine überschießende Leukozytose normalisiert.

II. 69jährige Patientin mit einem Dermatozoenwahn. Unter der Therapie mit Taxilan kam es am 43. Behandlungstag zu einer Angina. Fieber bestand nicht. Die Patientin fühlte sich auffallend müde und kraftlos. Eine am 38. Behandlungstag gemachte Blutbildkontrolle hatte völlig normale Werte ergeben. Aus Anlaß des klinischen Befundes wurde am 45. Behandlungstag wieder eine Blut-

bildkontrolle gemacht, die ein Absinken der Leukozyten auf 1200 zeigte, nach 5 weiteren Tagen waren unter leichtem Anstieg der Leukozyten die Segmentkernigen auf 0 gesunken. Taxilan wurde abgesetzt. Unter der Therapie mit Antibiotika und Cortison hatte das Blutbild nach 16 Tagen Normalwerte erreicht.

III. 68jährige Patientin mit einer paranoiden Psychose im Involutionalter. Letztes normales Blutbild am 27. Behandlungstag mit Taxilan. Am 43. Behandlungstag wurden bei einer Routineblutbildkontrolle im Differentialblutbild nur noch 7 Segmentkernige gefunden, die Leukozyten waren auf 2500 gesunken. Taxilan wurde sofort abgesetzt. Klinisch war die Patientin bis auf besondere Müdigkeit unauffällig gewesen. Therapiert wurde mit Cortison und Antibiotika, wegen der weiterbestehenden psychotischen Symptomatik wurde einige Tage nach Absetzen von Taxilan Dipiperon gegeben. Das Blutbild konnte man nach 10 Tagen als normal ansehen.

IV. 63jährige Patientin mit einer paranoid-halluzinatorischen Psychose im Involutionalter. Das letzte normale Blutbild wurde am 18. Behandlungstag mit Taxilan registriert. Am 31. Behandlungstag wurde eine vollständige Agranulozytose festgestellt, die Leukozyten waren auf 1900 gesunken. Klinisch bestand eine Tonsillitis, es bildete sich ein Geschwür an der Zunge, die Patientin erbrach mehrfach, außerdem waren über der gesamten Lunge feuchte RG zu hören. Taxilan wurde sofort abgesetzt, Decortin und Reverin gegeben und unter täglicher Blutbildkontrolle nach 3 Tagen mit einer Haloperidoltherapie begonnen. Das Blutbild normalisierte sich nach 12 Tagen.

In der Literatur wird das Behandlungsrisiko der durch Psychopharmaka ausgelösten Agranulozytose für ältere Frauen als weit aus größer beschrieben als für jüngere Frauen (73). Trotzdem wurden aber 2 Agranulozytosen in unserer Klinik auch bei sehr jungen Frauen beobachtet.

V. 26jährige Patientin mit einer Schizophrenie. Taxilan wurde für 42 Tage gegeben. Eine Blutbildkontrolle mit normalem Ergebnis wurde am 41. Behandlungstag gemacht. Nach Absetzen von

Taxilan wurde kein anderes Psychopharmakon verabreicht. 42 Tage später, am 83. Tag nach Therapiebeginn mit Taxilan, bekam die Patientin Fieber und hatte Halsschmerzen. Es wurde 4 Tage ein Pyrazolderivat Fiobrol⁺) verabreicht und am 4. Tag bei einer Blutbildkontrolle eine Leukozytenzahl von 2200 mit 2 Segmentkernigen festgestellt. In der Krankengeschichte wird bei dieser Patientin diskutiert, ob etwa das Fiobrol, das wegen des Infektes gegeben wurde, die Agranulozytose verursacht habe. Es kann aber bei Beginn des Infektes die Agranulozytose auch schon bestanden haben und doch, trotz der langen Latenzzeit, durch Taxilan verursacht worden sein. Solche Fälle wurden in der Literatur beschrieben (1, 141, 143).

VI. 18jährige Patientin mit einer paranoid-halluzinatorischen Puerperalpsychose. Unter Therapie mit Leponex zeigte sich am 30. Behandlungstag ein normales Differentialblutbild. Am 42. Tag der Therapie erbrach die Patientin häufig. Sie hatte eine Tonsillitis. Das Blutbild zeigte eine starke Verringerung der Segmentkernigen, nach einigen Tagen eine vollständige Agranulozytose, die Leukozyten sanken auf 1700. Bei der Patientin entwickelte sich in wenigen Stunden ein Panaritium an einem Finger. Es wurde sofort eine Therapie mit Cortison eingeleitet und die Patientin in die Medizinische Klinik des Klinikums Westend verlegt. Es ist bekannt, daß die Patientin gesund wurde.

Im Hinblick auf die Ansicht über besondere Agranulozytosegefährdung älterer Frauen ist bemerkenswert, daß auch 3 Männer in unserer Klinik im Zeitraum der letzten 10 Jahre an einer Agranulozytose im Verlauf einer Therapie mit Psychopharmaka erkrankten; sie waren alle 3 sehr jung, zwischen 23 und 25 Jahren.

VII. 24jähriger Patient mit Schizophrenia simplex. Unter einer Therapie mit Taxilan fand sich am 21. Behandlungstag ein normales Differentialblutbild. 6 Tage später machte der Patient einen schlappen, schwerkranken Eindruck. Er hatte eine Angina und Fieber um 39°C. Am 29. Tag der Therapie wurde ein Blutbild gemacht. Die Leukozyten waren auf 2800 gesunken. Zwei Tage spä-

+) Fiobrol®

ter zeigte das Blutbild eine vollständige Agranulozytose. Taxilan war sofort abgesetzt worden. 5 Tage später wurde eine Therapie mit Dipiperon begonnen. Das Blutbild hatte sich 7 Tage nach Feststellung der Agranulozytose normalisiert.

VIII. 23jähriger Patient mit einer Schizophrenie. 31 Tage nach Beginn der Taxilantherapie fand sich ein normales Blutbild. 2 Wochen später zeigte sich bei einer weiteren routinemäßigen Blutbildkontrolle eine Leukopenie von 3600. Die Anzahl der Segmentkernigen betrug 5. Klinisch war der Patient unauffällig. Taxilan wurde sofort abgesetzt. Der Patient erhielt erst Dipiperon, dann Haloperidol. Als er zusätzlich Neurocil bekam, verschlechterte sich das Blutbild, das sich nach 11 Tagen normalisiert hatte, in Form einer erneuten Granulozytopenie.

IX. 25jähriger Patient mit einem leichten hirnorganischen Psychosyndrom und Diabetes mellitus. Die erste routinemäßige Blutbildkontrolle nach 2 Wochen ergab ein normales weißes Blutbild. Die nächste Blutbildkontrolle 30 Tage nach Therapiebeginn mit Taxilan zeigte eine Granulozytopenie mit 11 Segmentkernigen. Die Leukozyten betrugen 4600. Klinisch war der Patient unauffällig. Taxilan wurde wegen des Neutrophilensturzes abgesetzt. Das Blutbild hatte sich nach 3 Tagen normalisiert.

Wir sehen an den beschriebenen Fällen, daß regelmäßige Blutbildkontrollen unter Therapie mit Psychopharmaka zumindest im Beginn der Therapie (erste 6-8 Wochen) unbedingt erforderlich sind, um klinisch noch (!) unauffällige Agranulozytosen möglichst frühzeitig zu erkennen. Im Gegensatz zu HIPPIUS (72) sollte man dabei den Ausdruck "Tag der Agranulozytosemanifestation" in der Tabelle nicht verwenden, weil dafür täglich ein Blutbild von jedem Patienten gemacht werden müßte. Da das nicht so ist, wird die Agranulozytose und die toxisch-allergische Granulozytopenie meist erst *n a c h* ihrem Eintreten oder durch klinische Symptome (z. B. Angina), die dann zu Blutbildkontrollen Anlaß geben, festgestellt.

Es fällt auf, daß keine der beschriebenen Agranulozytosen töd-

lich verlief. Von den in den 50er und 60er Jahren beschriebenen Agranulozytosen hatten ca. 30-40 % einen letalen Ausgang genommen (73).

Nach der Definition von W. SCHULTZ (139, 152, 153) ist die Agranulozytose eine plötzlich einsetzende mit schweren Allgemeinsymptomen einhergehende Granulozytopenie. Die Erythropoese und die Thrombopoese sind ungestört. Für die Abgrenzung der Agranulozytose von der toxisch-allergischen Granulozytopenie ist entscheidend:

1. das klinische Bild (im Sinn von W. SCHULTZ) und
2. die absolute Zahl der Granulozytosen (Basophile + Eosinophile + Neutrophile). Für die Diagnose "Agranulozytose" brauchbar ist ein Grenzwert von nicht mehr als 600 Granulozyten/mm³.

Eine Angina hatten: II, IV, VI, VII; die absoluten Granulozytenzahlen (in mm³) betrugen: I 72; II 12; III 200; IV 247; V 638; VI 34; VII 252; VIII 612; IX 690.

Nach der klinischen Symptomatik: [x]

Nach der Zahl der Granulozyten (600/mm³): [0]

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
I	0								
II		OX							
III			0						
IV				OX					
V									
VI						OX			
VII							OX		
VIII									
IX									

Demnach kann man die Fälle II, IV, VI und VII als Agranulozytose bezeichnen, die Fälle I, III, V, VIII und IX als toxisch-allergische Granulozytopenie.

Es interessiert nun die Frage, ob die toxisch-allergischen Granulozytopenien nur abortive oder klinisch stumme Agranulozytosen sind und ob andere, klinisch stumme Veränderungen des weißen Blutbildes eine Beziehung zu dieser schwerwiegenden Komplikation haben. Eine Voraussetzung für die Antwort mußte die Feststellung von Art und Häufigkeit von Veränderungen des weißen Blutbildes unter der Therapie mit Psychopharmaka sein.

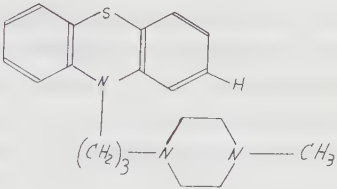
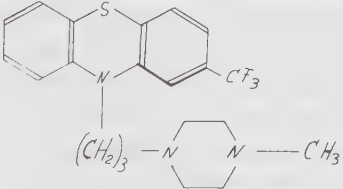
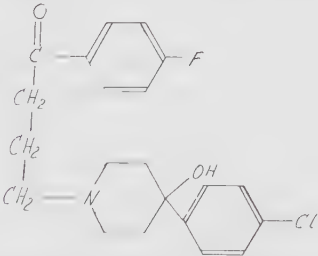
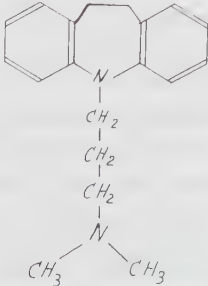
Um ein genügend umfangreiches und vergleichbares Material systematisch auswerten zu können, beschränkten wir uns auf Blutbildveränderungen, die im Verlauf einer Behandlung mit Taxilan®, Jatroneural®, Haloperidol® und Tofranil® festgestellt werden konnten. Diese vier Medikamente wurden ausgewählt, weil sie von den an unserer Klinik verwendeten Psychopharmaka häufig angewendete und nach chemischer Struktur und Wirkungsprofil deutlich voneinander unterscheidbare Vertreter der in der Psychopharmakologie üblichen Medikamentengruppen sind.

Taxilan® (10- 3'-(4''-Methyl-piperanzinyl-1'')-propyl-1' - pheno-thiazin-dimalonat) - ursprünglich als Antihistaminikum entdeckt - findet als Neuroleptikum mit anfangs stark dämpfender und mittlerer antipsychotischer Wirkung breite Anwendung in unserer Klinik.

Jatroneural® (Trifluoperazindihydrochlorid) gehört auch zu den Neuroleptika. Es eignet sich gut zur Dauertherapie wegen seiner gering dämpfenden und stark antipsychotischen Wirkung. In den USA wird es ungleich häufiger als bei uns verwendet.

Haloperidol® (Haloperidol) ist der Prototyp der Butyrophenone. Es wirkt stark neuroleptisch und wird für die Akut- und Dauertherapie von Psychosen verwendet. Auch in der Prämedikation von Narkosen und bei der Neuroleptanalgesie hat es seinen Platz.

Tofranil® (N-(δ -Dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl-hydrochlorid] ist das von Kuhn 1956 (99) entdeckte wichtige Antidepressivum, das nicht nur in der psychiatrischen Therapie der Depressionen einen hervorragenden Platz hat. J. ANGST beschreibt 1970 (8), wie breit der Anwendungsbereich des Tofranils auch sonst in der Medizin ist.

Medikament	Strukturformel
<i>Taxilan</i> (Perazin)	 <chem>CC1CCN(CC1)CCCN2c3ccccc3Sc4ccccc24</chem>
<i>Jatroneural</i> (Trifluoperazin)	 <chem>CC1CCN(CC1)CCCN2c3cc(C(F)(F)F)ccc3Sc4ccccc24</chem>
<i>Haloperidol</i> (Butyrophenon- derivat)	 <chem>Clc1ccc(cc1)N2CCc3ccccc3C2CCC(=O)c4ccc(F)cc4</chem>
<i>Tofranil</i> (Imipramin)	 <chem>CN(C)CCN1Cc2ccccc2C1c3ccccc3</chem>

2. METHODE =====

2.1. Patientengruppen -----

2.1.1. Selektion

Es wurde nach den Krankengeschichten der Jahrgänge 1968-1973 im Archiv der Universitäts-Nervenklinik gearbeitet.

Für die in dieser Klinik verwendeten Psychopharmaka werden Medikamentenkarten geführt, auf denen alle Patienten erfaßt sind, die ein bestimmtes Psychopharmakon für mindestens einen Tag erhalten haben.

An Hand dieser Medikamentenkarten sollten für die Psychopharmaka Taxilan, Tofranil, Jatroneural und Haloperidol je 50 Patienten (25 Männer und 25 Frauen) herausgesucht werden. In den durchgesehenen Jahrgängen 1968-1973 fanden sich für Jatroneural bei der Gruppe der Männer nur 12 geeignete Patienten. Als geeignet wurden nur die Krankengeschichten ausgewertet, bei denen die folgenden 3 Bedingungen erfüllt waren,

- a) der (die) Patient(in) mußte mindestens 50 Tage stationär behandelt worden sein; und in dieser Zeit eines der 4 Medikamente für mindestens 4 Wochen erhalten haben;
- b) es mußten mehrere - über den gesamten Behandlungsverlauf verteilte - Blutbilder gemacht worden sein;
- c) während der Behandlung mit einem der vier genannten Psychopharmaka, durfte keines der übrigen drei gleichzeitig gegeben worden sein;

um eine Vergleichbarkeit im Hinblick auf die Fragestellung zu erhalten. Jede Krankengeschichte, bei der alle 3 Bedingungen erfüllt waren, wurde ohne vorherige Begutachtung der Blutbilder zur Auswertung herangezogen.

Durch diese Kriterien schieden etwa 3/4 der durchgesehenen Krankengeschichten aus (z. B. weil die Patienten nur 40 Tage stationär behandelt wurden), in denen die Hauptbedingung erfüllt war, nämlich, daß der Patient eines der 4 Medikamente über einen Zeitraum von 4-6 Wochen bekommen hatte.

Bei Untersuchungen dieses Typs muß zwischen den Forderungen eines idealen Untersuchungsentwurfes und der klinischen Wirklich-

keit immer ein Kompromiß des noch praktikablen und noch aussagefähigen Vorgehens gefunden werden. Wir sind uns darüber im klaren, daß dadurch, daß viele Störfaktoren nicht eliminiert werden konnten, alle Ergebnisse mit Vorsicht verwendet werden müssen, und daß bezüglich der Blutbildveränderungen keine zu hoch differenzierten Aussagen zulässig sind. Störfaktoren sind z. B.: Daß ein Patient in einem früheren Zeitraum ambulant oder stationär mit einem anderen oder dem betreffenden Psychopharmakon behandelt worden ist, was durchaus für das spätere Blutbild wichtig sein kann (78), oder daß er andere Medikamente, die eventuell auch Blutbildveränderungen bewirken, bekam.

Von allen mit Psychopharmaka behandelten Patienten werden bei uns in Abständen von 14 Tagen Blutbildkontrollen durchgeführt, trotzdem waren von einzelnen Patienten sehr viel mehr Blutbildkontrollen gemacht worden. Hatten sich in einem Blutbild Veränderungen, etwa im Sinne einer Leukozytose oder Leukopenie, gezeigt, wurde an einem der folgenden Tage wieder ein Blutbild gemacht, solange, bis eine Normalisierung eingetreten war. So ergab es sich, daß die Zahl der Blutbildveränderungen je Patient keine aussagefähige Größe war, eben weil die Anzahl der Blutbilder so verschieden war.

Für unsere Auswertung wurden von jedem Patient 3 Blutbilder herangezogen. Es wurden jeweils als erstes Blutbild das genommen, welches am 1. oder 2. Aufnahmetag gemacht worden war, als zweites Blutbild eines, das etwa am 20. Tag der Behandlung mit dem betreffenden Medikament und ein drittes Blutbild, das etwa am 50. Tag nach Beginn der Behandlung mit dem Medikament gemacht worden war.

2.1.2. Labormethode

Für die Blutbilder ist es an unserer Klinik üblich, morgens nüchtern Venenblut zu entnehmen, das in heparinisierten Glasröhrchen aufbewahrt wird. Das Blut wird im Labor der Klinik untersucht. Für die Leukozytenzählung (Verdünnung 1 : 500) wird ein Coulter Counter verwendet, welcher für den gesamten Untersuchungszeitraum, also ab 1968, verwendet wird.

Es werden 100 Zellen für das Differentialblutbild ausgezählt.

Die Anzahl der einzelnen Zellformen werden in Prozent der Gesamtleukozytenzahl angegeben. Alle Befunde werden im Laborbuch registriert.

Aus den Laborbüchern wurde für die Untersuchung von jedem Patienten eine Karteikarte angelegt, auf der alle Blutbilder (die 3 genannten gesondert gekennzeichnet), Geschlecht, Alter, Diagnose, Hauptmedikament mit Dosierung, weitere Medikamente, die Dauer des Klinikaufenthaltes und Besonderheiten im klinischen Verlauf festgehalten wurden. Außerdem wurde die Archivnummer der Krankengeschichte notiert, damit auf die Krankengeschichte jederzeit schnell zurückgegriffen werden konnte.

2.2. Kontrollgruppe

2.2.1. Selektion

Für die Kontrollgruppe gesunder Versuchspersonen waren 3 Bedingungen gegeben:

- a) mindestens 3 Blutbilder, über den Zeitraum von 50 Tagen gleichmäßig verteilt, sollten im Labor der Klinik gemacht werden;
- b) die Personen sollten keine Psychopharmaka einnehmen und unter keiner körperlichen Grundkrankheit leiden;
- c) Alter und Geschlechtsverteilung sollte den Patientengruppen im wesentlichen entsprechen.

Trotz großer Schwierigkeiten bei der Zusammenstellung einer solchen Gruppe wollten wir auf sie nicht verzichten, denn die in der Literatur gegebenen Normwerte des weißen Blutbildes sind z. T. überholt und lassen sich nicht als Vergleichswerte in unserem Sinn verwenden (40). Besonders deshalb nicht, weil wir Wert darauf legten, daß auch in der Kontrollgruppe die zeitliche Komponente (im Sinne einer Verlaufskontrolle), also 3 Blutbilder im Zeitraum von 50 Tagen gleichmäßig verteilt, integriert war. Auf diese Weise sollten in den Werten aus der Kontrollgruppe ebenso wie bei den Patienten physiologische Schwankungen der Werte und zufällige Einflüsse, wie z. B. banale Infekte, mit eingeschlossen sein, die das Blutbild über einen Zeitraum von etwa 50 Tagen erheblich verändern können.

Die Versuche, eine solche Kontrollgruppe aus den Krankenge-

schichten der psychotherapeutischen Abteilung der Klinik zusammenzustellen, scheiterten. Es wurden die Krankengeschichten der letzten 5 Jahrgänge dieser Abteilung im Archiv der Klinik durchgesehen. Entweder hatten die Patienten Psychopharmaka erhalten oder sie litten an einer körperlichen Erkrankung, nur in diesen beiden Fällen wurden regelmäßige Blutbildkontrollen durchgeführt. Bei körperlich gesunden Patienten, die bei der Aufnahme ein normales Blutbild hatten, wurde keine weitere Blutbildkontrolle gemacht.

Schließlich wurden aus dem Bekanntenkreis der Verfasserin 20 bis 25 Männer und 20 bis 25 Frauen gemischter Altersstruktur gesucht, die nach dem Wissen der Verfasserin körperlich gesund waren und sich selbst auch als gesund bezeichneten. Diese Männer und Frauen waren bereit, sich 3mal in einem Zeitraum von 50 Tagen Venenblut entnehmen zu lassen.

2.2.2. Labormethode

Es sollte am 1., 20. und 50. Tag ein Blutbild gemacht werden. Diese Blutbilder sollten mit derselben Bestimmungsmethode, wie sie in der Klinik üblich ist, gemacht werden. Die Kontrollpersonen wurden morgens vor dem Frühstück in ihren Wohnungen aufgesucht. Mit Einmal-Blutentnahmekanülen wurden jeweils 2 cm³ Blut aus einer Armvene entnommen. Das Blut wurde in heparinisierten Glasröhrchen aufbewahrt und bis spätestens 9 Uhr desselben Tages im Labor der Klinik abgeliefert. Dort wurde es, wie auch das Patientenblut untersucht. Die Ergebnisse wurden, wie bei den Patienten, auf Laborzetteln festgehalten und später auf Karteikarten übertragen.

Aus labortechnischen Gründen waren alle 2 Tage 5 Blutentnahmen angesetzt worden^{+) ++)}.

+) Ich möchte an dieser Stelle den Mitarbeiterinnen des Kliniklabors danken, daß sie 10 Wochen die starke zusätzliche Belastung übernahmen.

++) Außerdem bin ich allen denen zu großem Dank verpflichtet, die voll Verständnis und unentgeltlich die mehrmalige Venenpunktion in Kauf nahmen und damit das Erstellen einer sinnvollen Kontrollgruppe überhaupt erst möglich machten.

2.3. Auswertungsverfahren

2.3.1. Beschreibende Statistik

Die auszuwertenden 3 Blutbilder der Kontrollgruppe und der Patientengruppen wurden nach Geschlechtern unterteilt. Bei den Patienten fand außerdem noch eine Unterteilung nach dem zur Behandlung verwendeten Medikament statt. Danach entstanden 10 Gruppen: 2 Kontrollgruppen (Männer, Frauen) und 8 Patientengruppen (Männer, Frauen).

In einer weiteren Untersuchung wurden die nach Geschlechtern unterteilten Gruppen noch nach dem Alter unterteilt.

Kontrollgruppe, Männer und Frauen,

a) die 40 Jahre oder jünger waren

b) die über 40 Jahre alt waren.

Patientengruppen, unterteilt nach dem Medikament und nach Männern und Frauen,

a) die 40 Jahre oder jünger waren

b) die über 40 Jahre alt waren.

In jeder Gruppe bestimmten wir für jeden Patienten bzw. Probanden für alle 5 Blutbildkomponenten Leukozyten, Segmentkernige, Lymphozyten, Stabkernige und Eosinophile den größten Wert und den kleinsten Wert sowie aus allen 3 Blutbildern die jeweils größte Differenz als Spannweite.

Aus diesen individuellen Maxima, Minima und Spannweiten⁺⁾ wurde für jede Gruppe - für jede von uns erfaßte Blutbildkomponente und für jeden der so definierten Parameter jeweils der kleinste Wert, der Medianwert und der größte Wert der Gruppe bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabellen festgehalten und in Säulenschemata optisch verdeutlicht (s. Anhang).

+) Hier Verwendung verteilungs un-abhängiger Begriffe wie Maxima, Minima, Spannweiten und Verwendung des Wilcoxon-Testes. Diese Begriffe sind dem vorhandenen Auswertungsmaterial angemessener als arithm. Mittelwerte, die von der Normalverteilung abhängig sind, wie z. B. Streuung.

2.3.2. Schließende Statistik

Zur Prüfung auf Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen wurde der Wilcoxon-Test für 2 Stichproben verwendet, der keinerlei Voraussetzung über die Verteilung der Gesamtheit macht. Der Wilcoxon-Test vergleicht alle Elemente miteinander, er wird in der Literatur oft fälschlicherweise als Test bezeichnet, der Medianwerte vergleicht.

Für die Prüfung der Verlaufscharakteristik auf systematische Abweichungen wurde der Vorzeichentest verwendet. Beim Vorzeichen oder auch einfach nur Zeichen-Test genannt, werden die Vorzeichen (positives oder negatives) der Differenzen ausgezählt. Auf Grund der verschiedenen Vorzeichen läßt sich an Hand von statistischen Tabellen nachweisen, ob eine Stetigkeit im Steigen oder Fallen der Werte gegeben ist.

3. BEFUNDE

=====

3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Tabelle 3 gibt Aufschluß über die Anzahl von Männern und Frauen der Kontrollgruppe und der einzelnen Medikamentengruppen. Es wurde von jeder Gesamt-Gruppe das Durchschnittsalter errechnet. In einem weiteren Schritt wurde die Gesamt-Gruppe in 2 Gruppen geteilt:

- a) Personen, die 40 Jahre oder jünger waren,
- b) Personen, die über 40 Jahre alt waren.

Das ist dadurch begründet, daß in der Literatur (73) z. B. die Gefahr einer Agranulozytose unter Psychopharmaka bei älteren Patienten (bei Frauen häufiger feststellbar als bei Männern) sehr viel größer eingeschätzt wird, als bei jüngeren Patienten, und dadurch, daß in der hämatologischen Literatur (104) auch auf die Blutbildunterschiede zwischen jüngeren und älteren Menschen hingewiesen wird.

Das Durchschnittsalter der Männer der Kontrollgruppe mit 43,9 Jahren liegt um 14,7 Jahre höher als das Durchschnittsalter der Gruppe der Männer von Taxilan; bei Tofranil beträgt der Unterschied nur 2,5 Jahre - hier beträgt das Durchschnittsalter der Männer 41,4 Jahre. Für Jatroneural ist der Unterschied 10,8 Jahre, das Durchschnittsalter der Männer beträgt 33,1 Jahre, für Haloperidol 30,6 Jahre also ein Unterschied von 13,3 Jahren.

Nach Unterteilung der Männergruppe in

- a) Personen, die 40 Jahre oder jünger waren, betrug hier das Durchschnittsalter bei den Kontrollpersonen 28,7 Jahre, bei Taxilan 26,1 Jahre, bei Tofranil 29,9 Jahre, bei Jatroneural 30,0 Jahre, bei Haloperidol 30,0 Jahre - die größte Differenz beträgt also 2,6 Jahre. Die Stärke der Gruppen umfaßt für die Kontrollgruppe 10 Probanden, für Taxilan 22 Patienten, für Tofranil 15 Patienten, für Jatroneural 10 Patienten und für Haloperidol 20 Patienten.
- b) Personen, die über 40 Jahre alt waren, hatten bei der Kontrollgruppe ein Durchschnittsalter von 57,7 Jahren, bei Taxilan von 52,0 Jahren, bei Tofranil von 58,6 Jahren, bei

Jatroneural von 47,0 Jahren und bei Haloperidol von 49,4 Jahren. Allerdings sind nur die Kontrollgruppe (11 Probanden) und die Gruppe für Tofranil (10 Patienten) etwa gleich stark. Für Taxilan (3 Patienten), Jatroneural (2 Patienten) und Haloperidol (5 Patienten) ist die Anzahl der Patienten dieser Gruppen bedeutend niedriger als die Zahl der Probanden der Kontrollgruppe.

Für die Frauen liegt das Gesamt-Durchschnittsalter der Kontrollgruppe bei 33,6 Jahren, für Taxilan 35,1 Jahren, für Tofranil bei 52,5 Jahren, für Jatroneural bei 34,8 Jahren und für Haloperidol bei 39,7 Jahren.

Es fällt das hohe Durchschnittsalter der Frauengruppe unter Tofranil auf, das um 18,9 Jahre über dem der Kontrollgruppe liegt. Diese Tatsache ist sicher zurückzuführen auf eine, bei älteren Frauen häufig auftauchende Indikation für Tofranil - die Involutionsdepression.

Nach Unterteilung der Frauengruppe in

- a) Personen, die 40 Jahre oder jünger waren, entsprach die Gruppenstärke und das Durchschnittsalter für Taxilan (19 Patienten, Durchschnittsalter 28,5 Jahre), für Jatroneural (18 Patienten, Durchschnittsalter 27,2 Jahre), für Haloperidol (15 Patienten, Durchschnittsalter 23,9 Jahre) etwa der Kontrollgruppe mit 16 Probanden und einem Durchschnittsalter von 29,3 Jahren. Die Tofranil-Gruppe hat hier nur 7 Patienten und ein Durchschnittsalter von 24,9 Jahren.
- b) Personen, die über 40 Jahre alt waren, umfaßt in der Kontrollgruppe 5 Probanden (Durchschnittsalter 47,6 Jahre), bei Taxilan sind es 6 Patienten (Durchschnittsalter 55,8 Jahre), bei Jatroneural sind es 7 Patienten (Durchschnittsalter 54,4 Jahre), bei Haloperidol sind es 10 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 63,4 Jahren. Für Tofranil liegt erwartungsgemäß das Durchschnittsalter (63,3 Jahre) hoch, auch ist die Anzahl der Patienten (18) groß.

Fazit:

Hinsichtlich des Alters sind die Gruppen nur bedingt vergleichbar. Am besten vergleichbar sind die Frauen- und Männergruppen, deren Personen 40 Jahre oder jünger sind.

Am wenigsten vergleichbar sind die Gruppen der Personen über 40 Jahre, wobei die Frauengruppe mit Tofrasil am auffälligsten herausfällt.

3.2. Dosierung der Medikamente

Die durchschnittliche Tagesdosis der Medikamente wurde für jeden Patienten nach den Angaben im Krankenblatt errechnet.

In Tabelle 2 ist, für Männer und Frauen getrennt, jeweils der kleinste Wert, der größte Wert und der Medianwert der durchschnittlichen Tagesdosis angegeben.

Für Taxilan liegen die Werte der Männer zwischen 300 mg und 850 mg mit einem Medianwert von 700 mg. Für die Frauen liegt die durchschnittliche Tagesdosis niedriger - der kleinste Wert mit 125 mg, der größte Wert mit 800 mg sowie der Medianwert mit 500 mg sind niedriger als die entsprechenden Werte der Männer.

Bei Tofrasil liegen die Werte der durchschnittlichen Tagesdosis der Männer zwischen 30 mg und 225 mg; für die Frauen zwischen 50 mg und 300 mg. Die Medianwerte von Männer und Frauen sind mit 150 mg gleich.

Bei Jatroneural wurde bei den Männern eine durchschnittliche Tagesdosis von 30 mg - 70 mg und bei den Frauen von 20 mg - 80 mg gegeben. Der Medianwert liegt bei den Frauen mit 45 mg um 5 mg höher als bei den Männern.

Für Haloperidol sind die Medianwerte mit 9 mg für Männer und Frauen gleich. Der kleinste Wert beträgt bei den Frauen 2 mg und der größte Wert 30 mg, bei den Männern 3 mg und 15 mg.

3.3. Häufigkeit einzelner Elemente des weißen Blutbildes

3.3.1. Unterteilung nach dem Geschlecht

Wie bereits in dem Abschnitt 2. über die Methode gesagt wurde, liegen unserer Auswertung die Blutbilder vom 1., 20. und 50. Tag zugrunde, und zwar für Patienten und gesunde Kontrollpersonen.

Wir trennten nach den Geschlechtern und bei den Patienten außerdem nach den zur Behandlung verwendeten Medikamenten. Danach

entstanden für jedes Geschlecht 5 Gruppen (1. Kontrollgruppe und 4 Medikamentengruppen). Für diese insgesamt 10 Gruppen verwendeten wir die von uns erfaßten Elemente des weißen Blutbildes:

- | | |
|------------------------------|------------------|
| - Leukozyten | in mm^3 |
| - Anteil der Segmentkernigen | in % |
| - Anteil der Lymphozyten | in % |
| - Anteil der Stabkernigen | in % |
| - Anteil der Eosinophilen | in % |

Diese Ergebnisse sind in den Tabellen 4 - 8 aufgeführt, und in Säulenschemata (Abbildungen 2 - 11) optisch verdeutlicht. Die Säulenschemata sollen hier nicht extra beschrieben werden, da die Werte und Richtgrößen aus den angeführten Tabellen stammen. Anhand der Säulenschemata ist ein unmittelbarer Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und den Medikamentengruppen möglich.

Es liegen z. B. die Leukozytenzahlen für die Männer der Kontrollgruppe zwischen 2900 mm^3 und $13\,600 \text{ mm}^3$, für Frauen zwischen 4300 mm^3 und $12\,700 \text{ mm}^3$; die der Taxilangruppe bei Männern zwischen 3700 mm^3 und $11\,500 \text{ mm}^3$, bei Frauen zwischen 3700 mm^3 und $14\,700 \text{ mm}^3$. In der Tofranilgruppe liegen die Leukozytenwerte bei den Männern zwischen 4300 mm^3 und $11\,400 \text{ mm}^3$, bei den Frauen zwischen 3600 mm^3 und $13\,800 \text{ mm}^3$; die der Jatroneuralgruppe bei den Männern zwischen 4200 mm^3 und $13\,800 \text{ mm}^3$, bei den Frauen zwischen 3100 mm^3 und $10\,600 \text{ mm}^3$. Die Leukozytenwerte der Männer für Haloperidol liegen zwischen 4800 mm^3 und $16\,400 \text{ mm}^3$, bei den Frauen zwischen 2800 mm^3 und $14\,400 \text{ mm}^3$.

Die Medianwerte der Maxima der Männer liegen für Leukozyten bei Tofranil, Jatroneural und Haloperidol um 400 mm^3 bis 3900 mm^3 höher als bei der Kontrollgruppe.

Die Medianwerte der Minima unterscheiden sich in allen Gruppen um höchstens 1300 mm^3 .

Die Medianwerte der Spannweiten sind bei allen Medikamenten z. T. (Haloperidol) beträchtlich höher als bei der Kontrollgruppe.

Die Medianwerte der Maxima bei den Leukozyten der Frauen liegen für alle Medikamente tiefer als in der Kontrollgruppe, ebenso die Medianwerte der Minima. Bei den Medianwerten der Spannwei-

ten gibt es hier kaum Unterschiede.

Für die Segmentkernigen der Männer ist der Medianwert der Kontrollgruppe mit 54 % niedriger als bei allen Medikamentengruppen; Tofranil hat als Medianwert 64 % und Haloperidol 65 %. Bei den Minima der Männer dieser Blutkomponente sind die Unterschiede der Medianwerte geringer, auch hier hat die Kontrollgruppe den niedrigsten Medianwert. Die Medianwerte der Spannweiten bei den Segmentkernigen der Männer haben in den Medikamentengruppen höhere Werte als bei der Kontrollgruppe. Der Medianwert der Kontrollgruppe bei 10 %, der von Haloperidol bei 19 %, d. h., daß die Schwankungen bei den Patienten in diesem Fall größer waren als bei der Kontrollgruppe.

Für die Segmentkernigen der Frauen sind die Verhältnisse, was die Maxima und Minima betrifft, denen der Männer gleich. Bei den Medianwerten der Spannweiten gibt es hier kaum Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Medikamentengruppen.

Für die Lymphozyten der Männer sind die Medianwerte der Maxima und Minima bei der Kontrollgruppe höher als die aller Medikamentengruppen. Dasselbe gilt für die Medianwerte der Frauen.

Bei den Spannweiten liegen die Medianwerte für die Männer der Medikamentengruppe höher als die der Kontrollgruppe.

Bei den Frauen sind in diesem Parameter kaum Unterschiede festzustellen.

Für die Stabkernigen der Männer sind die Medianwerte der Maxima von den Medikamentengruppen Taxilan, Tofranil und Jatroneural um 1 % höher als bei der Kontrollgruppe und Haloperidol. Die Medianwerte der Minima sind mit 1 % bei allen 5 Gruppen gleich. Beim Vergleich der Medianwerte der Spannweiten von Kontrollgruppe und Medikamentengruppen gibt es nur Unterschiede von 1 %.

Für die Stabkernigen der Frauen sind die Medianwerte der Maxima gleich - bis auf die der Tofranilgruppe, die um 1 % höher liegen -; die Medianwerte der Minima liegen zwischen 0 und 1 %. Die Medianwerte der Spannweiten sind bei den Medikamentengruppen um 1 % größer als bei der Kontrollgruppe.

Für die Eosinophilen der Männer liegen die Medianwerte der Maxima der Medikamentengruppen um 1 % bzw. 2 % höher als die

der Kontrollgruppe; die Medianwerte der Minima sind mit 1 % gleich, bis auf Taxilan, das einen Medianwert von 2 % hat; die Medianwerte der Spannweiten liegen bei 2 % bis 4 %. Bei den Frauen sind die Medianwerte der Maxima der Eosinophilen der Medikamentengruppen um 2 % bis 4 % höher als bei der Kontrollgruppe, die Medianwerte der Minima sind mit 1 % gleich, auch die der Spannweiten unterscheiden sich nicht - bis auf Jatroneural, das um 1 % im Wert höher liegt.

Fazit:

Eindeutiger Geschlechtseinfluß ist für die einzelnen Blutbildkomponenten der Medikamentengruppen gegenüber der Kontrollgruppe nicht nachzuweisen.

3.3.2. Unterteilung nach dem Alter

In den Tabellen 9 - 18 und den Abbildungen 12 - 21 wird der Alterseinfluß auf die 5 Elemente des weißen Blutbildes beschrieben. Berechnungsgrundlagen waren wieder die individuellen Maxima, Minima und Spannweiten in ihren kleinsten Werten, größten Werten und Medianwerten. Die Gruppen wurden dem Alter nach unterteilt, in eine Gruppe der Personen, die 40 Jahre oder jünger waren und eine Gruppe der Personen, die älter als 40 Jahre waren.

In der Literatur wird ein Unterschied, z. B. der Leukozytenwerte auch der Werte des Differentialblutbildes, älterer und jüngerer Männer und Frauen beschrieben (104, 165). Über die Grenze, ob etwa schon 30jährige oder erst 50jährige Frauen höhere Leukozytenwerte aufweisen, herrschen verschiedene Meinungen. Wir gingen von den Arbeiten von HIPPIUS (71, 72, 73, 74) aus: "Bei den Phenothiazin-Agranulocytosen besteht also ein deutlicher Altersgipfel jenseits des 40. Lebensjahres (... 82 % der Kranken haben das 40. Lebensjahr überschritten)" (71). Hier bezog sich HIPPIUS auf Männer und Frauen.

Es entstanden 10 Tabellen (9 - 18) und 10 Säulenschemata (Abb. 12 - 21). Die Tabellen zeigen nach Kontrollgruppen und Medikamentengruppen und nach Männern und Frauen geordnet - je Tabelle den Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen auf. Die Tabellenwerte sind in Säulenschemata dargestellt, die einen

Vergleich der 4 Medikamentengruppen mit der Kontrollgruppe erlaubt. Jede Abbildung bringt außerdem den Vergleich der beiden Altersgruppen.

Wir wollen nun unter Verwendung der Tabellen 4 - 8 (Geschlechtsverteilung) sehen, zu welcher Altersgruppe sich die Blutbildkomponenten in den Tabellen 9 - 18 verschoben haben, oder ob in etwa eine gleichmäßige Aufteilung der Blutbildkomponenten auf beide Altersgruppen stattgefunden hat.

Tabelle 9 zeigt, daß die Werte der jüngeren Männer, bei fast allen Blutbildkomponenten, der Kontrollgruppe, den Werten der nicht altersunterteilten Kontrollgruppe der Männer (Tabelle 4) entsprechen, d. h. die kleinsten Werte der individuellen Minima bis zu den größten Werten der individuellen Maxima (= Streubereich⁺⁾) entsprechen sich in etwa bei beiden Tabellen.

Bei der Taxilangruppe (Tabelle 10) findet sich dasselbe Bild; den größten Streubereich findet man bei der Gruppe der jüngeren Männer, der dem, aller Einzelelemente des weißen Blutbildes der Gesamtgruppe (Tabelle 5) der Männer für Taxilan entspricht.

Bei Tofranil (Tabelle 11) ist der Streubereich der älteren Männer für alle Blutbildkomponenten größer als der der jüngeren Männer. Bei Jatroneural (Tabelle 12) sind es wieder die jüngeren Männer, die den größeren Streubereich aufweisen. Er entspricht in etwa dem der nicht altersunterteilten Gruppe in Tabelle 7.

Genauso zeigen die jüngeren Männer der Haloperidolgruppe (Tabelle 13) deutlich den größeren Streubereich.

Bei den Frauen der Kontrollgruppe (Tabelle 14) zeigt sich bei den jüngeren Frauen ein größerer Streubereich für Leukozyten, Stabkernige und Eosinophile.

In der Taxilangruppe der Frauen (Tabelle 15) gibt es keinen deutlichen Unterschied zwischen den Streubereichen jüngerer und älterer Frauen; ebenso in der Tofranil-Frauen-Gruppe (Tabelle 16).

⁺) Der Streubereich umfaßt alle Werte der einzelnen Blutbildkomponenten vom kleinsten Wert der individuellen Minima bis zum größten Wert der individuellen Maxima.

Bei Jatroneural (Tabelle 17) sind es deutlich die jüngeren Frauen, die den größeren Streubereich aufweisen. Er entspricht genau dem der Gesamtgruppe der Frauen für Jatroneural (Tabelle 7).

Für Haloperidol (Tabelle 18) sind es eher die älteren Frauen, bei denen die großen Streubereiche liegen.

Fazit:

Es ist zu erkennen, daß die jüngeren Männer der altersunterteilten Gruppen in etwa den gleichen Streubereich der einzelnen Blutbildkomponenten aufweisen, wie die Gesamtgruppe der Männer, daß also sehr ausgefallene - hohe oder niedrige Werte aus der Gruppe der jüngeren Männer kommen, was einen Alterseinfluß erkennen läßt. Ausgenommen ist die Tofranil-Gruppe.

Bei den Frauen ist ein eindeutiger Alterseinfluß für die einzelnen Blutbildkomponenten nicht zu erkennen.

3.4. Verlaufsscharakteristik

Für die 5 Gruppen wurde für Männer und Frauen jeweils der Zeichentest angewendet, der die Prüfung einer Stichprobe auf Symmetrie beinhaltet.

Hierfür gelten die Tabellen 28 bis 35.

Tabelle 28 z. B. zeigt den Zeichentest für 25 Männer der Taxilangruppe. Es sind 1., 2. und 3. Blutbild eingetragen. Vom 1. zum 2. Blutbild wurde die Differenz gebildet und mit dem entsprechenden Vorzeichen versehen (bei Erhöhung der Werte negatives Vorzeichen). Danach wurde die Differenz zwischen dem 1. und 3. Blutbild mit dem entsprechenden Vorzeichen eingetragen.

Angewendet wurde der Zeichentest bei jeder Gruppe für Leukozyten, Segmentkernige und Lymphozyten. Es sollte im besonderen festgestellt werden, ob eine Stetigkeit im Steigen oder Fallen der Werte von Leukozyten, Segmentkernigen und Lymphozyten bei einer genügend großen Anzahl von Patienten gegeben hatte.

Waren z. B. die Leukozytenwerte der Männer während der Taxilantherapie vom 1. zum 2. und 3. Blutbild bei den meisten Patienten abgesunken? Konnte man somit von einer Tendenz zur Leuko-

zytenabnahme sprechen? Das waren unsere Fragen (51, 74). Um eine solche Tendenz statistisch eindeutig nachweisen zu können, hätten z. B. bei einer Gruppe von 25 Personen (Tabelle 28) weniger als 7 Personen eine Erhöhung der Werte aufweisen dürfen, da hier der 2α -Bereich für 5 %ige Signifikanz zwischen 7 - 18 liegt, für 1 %ige Signifikanz sogar zwischen 5 - 20.

Wir konnten eine unsymmetrische Verteilung im Sinne des Zeichentestes in keiner der 10 Gruppen, bei keinem der 3 Elemente des weißen Blutbildes finden.

3.5. Wilcoxon-Test für 2 Stichproben - alle ersten Blutbilder ----- der Patienten gegen alle Blutbilder der Kontrollgruppe -----

Es sollten alle ersten Blutbilder der Patienten gegen alle Blutbilder der Kontrollpersonen ausgewertet werden, weil jedes Blutbild der Probanden für sich als Normalwert gilt. Von der Annahme ausgehend, daß die Psychopharmaka Blutbildveränderungen machen, nahmen wir von den Patienten nur die 1. Blutbilder, das sind die, welche am 1. oder 2. Tag nach der Aufnahme gemacht wurden, also ohne den Einfluß eines bestimmten Psychopharmakons. Wir wendeten den Wilcoxon-Test für Leukozyten, Segmentkernige und Lymphozyten an; für die Stabkernigen und Eosinophilen ergab bereits der Augenschein keine Unterschiede, so daß sich eine statistische Analyse erübrigte.

Wir unterteilten die Männer und Frauen in 2 Altersgruppen, Personen, die 40 Jahre oder jünger waren und in Personen, die älter als 40 Jahre waren. Es waren 4 Gruppen mit je 3 Parametern (Tabelle 19), also insgesamt 12 Wilcoxon-Tests zugrunde gelegt.

Unsere Erwartung war, daß sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den ersten Blutbildern der Patienten und den Blutbildern der Kontrollpersonen zeigten, denn eine Vergleichbarkeit wäre nur dann gegeben, wenn die Ausgangswerte der Patienten denen der Kontrollpersonen entsprechen, wenn also die ersten Blutbilder als "gesund" bezeichnet werden können.

Diese Erwartung wurde nur bei den Männern über 40 Jahren erfüllt. Bei den jüngeren Männern zeigte sich mit einer Irrtums-

wahrscheinlichkeit von 1 % (= Signifikanz), daß die Werte der Leukozyten der Kontrollgruppe (x) größer sind als die der Patientengruppe (y). In bezug auf die Kontrollgruppe waren diese Männer also schon mit erniedrigten Leukozytenwerten in die Klinik gekommen.

Bei den Segmentkernigen dieser Männer ergab sich mit einer Signifikanz von 1 %, daß die Werte der Kontrollpersonen kleiner waren, als die der Patienten.

Für die Lymphozyten dieser Gruppe zeigte sich mit 1 %iger Signifikanz, daß die Werte der Kontrollpersonen größer als die der Patienten waren.

Sowohl für die jüngeren als auch für die älteren Frauen ergaben sich für alle Parameter, in gleicher Weise wie bei den jüngeren Männern, hochsignifikante Unterschiede der 1. Blutbilder der Patientinnen zu denen der Kontrollpersonen.

Bei der Frage, worin diese Unterschiede ihren Grund haben könnten, spielt sicher eine Rolle, daß, wie schon in dem Kapitel über die Methode beschrieben, es sich nicht durchweg um Patienten handelt, die zum ersten Mal in einer psychiatrischen Klinik sind. Viele waren zu einem früheren Zeitpunkt schon in ambulanter oder stationärer psychiatrischer Behandlung und kamen anbehandelt zur aktuellen Aufnahme.

So kann es sein, daß Blutbildveränderungen, falls sie durch psychiatrische Erkrankungen und deren Therapie entstehen, sich schon im 1. Blutbild widerspiegeln, das unter unseren Bedingungen als Normalwert gelten sollte.

Fazit:

Im 1. Blutbild weisen die Patienten gegenüber den Kontrollpersonen signifikante Blutbildveränderungen in allen 3 Parametern auf, ausgenommen die Männer über 40 Jahre. Die Unterschiede zwischen den 1. Blutbildern aller Patienten und den Blutbildern der Kontrollpersonen verhalten sich dort, wo sie überhaupt statistisch signifikant sind, immer in gleicher Weise. Leukozyten und Lymphozyten-Werte liegen bei den Kontrollpersonen höher als bei den Patienten, die Segmentkernigen-Werte dementsprechend niedriger bei den Kontrollen.

Außerdem gibt Tabelle 19 keinerlei Hinweis darauf, daß Geschlecht oder Alter einen Einfluß auf das Blutbild ausüben.

3.6. Wilcoxon-Test für 2 Stichproben - Kontrollgruppenblutbilder
gegen die 2. und 3. Blutbilder der Patienten unter Psycho-
pharmakaeinfluß

Hier wurde der Wilcoxon-Test für alle 4 Medikamentengruppen angewendet, jeweils im Vergleich zur Kontrollgruppe, und zwar:

- getrennt nach Geschlechtern (2 Gruppen)
- altersunterteilt (2 Gruppen)
- für die folgenden 3 Elemente des weißen Blutbildes: Leukozyten, Segmentkernige und Lymphozyten (3 Gruppen)
- und 3 Parameter; Maxima, Minima, Spannweiten (3 Gruppen)

Insgesamt waren demnach $4 \times 2 \times 2 \times 3 \times 3 = 144$ Tests zugrundegelegt. Die Ergebnisse dieser Signifikanzuntersuchungen sind in den Tabellen 20 bis 27 aufgeführt. Wir verwendeten von den Patienten nur die 2. und 3. Blutbilder, weil wir nur bei diesen sicher sein konnten, daß die Patienten ca. 3 bzw. 6 Wochen Psychopharmaka erhalten hatten.

Taxilan, Männer (Tabelle 20)

Die Gruppe der älteren Männer wurde nicht ausgewertet, da sie bei den Patienten nur 3 Personen umfaßte. Bei der Gruppe der jüngeren Männer ergab sich nur in einem Parameter - den Minima der Leukozyten - mit 2 %iger Signifikanz, daß die Werte der Kontrollpersonen höher lagen als die der Patienten, also daß eher mit einer Leukopenie bei Patienten unter Taxilan zu rechnen ist, als bei den Normalpersonen.

Tofranil, Männer (Tabelle 21)

Für die jüngeren Männer ergaben sich mit 5 %iger Signifikanz ($2\alpha = 0,05$) tiefere Minima der Segmentkernigen bei den Kontrollpersonen und mit 2 %iger Signifikanz ($2\alpha = 0,02$) tiefere Werte bei den Maxima der Lymphozyten für die Patientengruppe. Die Gruppe der Männer über 40 Jahre zeigt für die Maxima der Segmentkernigen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2 % ($2\alpha = 0,02$), daß die Werte der Patienten höher liegen als die der Kontrollpersonen. Mit 1 %iger Signifikanz ($2\alpha = 0,01$) liegen die Werte bei den Minima-Lymphozyten für Patienten niedriger als bei der Kontrollgruppe.

Jatroneural, Männer (Tabelle 22)

Die Gruppe der älteren Männer wurde nicht ausgewertet, da sie nur 2 Patienten umfaßt. Bei den jüngeren Männern zeigen nur die Maxima der Lymphozyten mit einer 5 %igen Signifikanz ($2\alpha = 0,05$) höhere Werte bei den Kontrollpersonen.

Haloperidol, Männer (Tabelle 23)

Für die Männer, die 40 Jahre oder jünger waren, ließ sich bei den Segmentkernigen mit 5 %iger Signifikanz ($2\alpha = 0,05$) nachweisen, daß bei den Maxima die Patienten-Werte höher liegen als die Kontrollgruppen-Werte, und bei den Minima die Patienten-Werte niedriger liegen als die Kontrollgruppen-Werte. Bei den Lymphozyten waren die Werte der Minima und Maxima mit 1 %iger Signifikanz ($2\alpha = 0,01$) für die Patienten niedriger als bei den Kontrollpersonen. Bei den Spannweiten waren die Werte der Patienten signifikant höher als bei der Kontrollgruppe.

Bei den älteren Männern ergab sich mit 1 %iger Signifikanz ($2\alpha = 0,01$) für die Leukozyten folgendes Bild: Maxima-Werte bei den Patienten höher als bei den Kontrollpersonen; Minima-Werte bei den Patienten niedriger als bei den Kontrollpersonen; Spannweiten-Werte bei den Patienten höher als bei den Kontrollpersonen. Bei den Segmentkernigen war nur bei den Maxima ein signifikanter Unterschied von 1 % festzustellen ($2\alpha = 0,01$), und zwar hatten die Patienten höhere Werte als die Kontrollpersonen. Die Minima der Lymphozyten waren mit 1 %iger Signifikanz ($2\alpha = 0,01$) bei den Patienten niedriger als bei den Kontrollpersonen. Bei den Spannweiten waren die Werte der Patienten höher als die der Kontrollgruppe.

Taxilan, Frauen (Tabelle 24)

Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich bei den Leukozyten der beiden Frauengruppen. Bei den Minima der Segmentkernigen zeigten sich für ältere und jüngere Frauen bei den Patienten signifikant höhere Werte. Die Spannweiten der Segmentkernigen der älteren Frauen ließen für Patientinnen höhere Werte und entsprechend bei den Lymphozyten niedrige Werte erkennen. Bei den Maxima und Spannweiten der Lymphozyten in der Gruppe der jüngeren Frauen ließen sich jeweils mit 1 %iger Signifikanz ($2\alpha = 0,01$) höhere Werte für die Kontrollpersonen nachweisen.

Toframil, Frauen (Tabelle 25)

Auch hier zeigten sich für die Leukozyten beider Frauengruppen keine signifikanten Unterschiede. Die Minima der Segmentkernigen ließen für beide Gruppen mit 5 %iger Signifikanz ($2\alpha = 0,05$) höhere Werte bei den Patientinnen erkennen. Bei den Maxima der Lymphozyten zeigten sich für jüngere und ältere Frauen signifikant höhere Werte für die Kontrollpersonen, dieses trifft auch für die Minima der Lymphozyten bei den älteren Frauen zu.

Jatroneural, Frauen (Tabelle 26)

Die Gruppe der älteren Frauen weist in allen Werten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen und Kontrollpersonen auf. Bei den jüngeren Frauen waren die Maxima der Leukozyten und Lymphozyten bei den Patientinnen kleiner als bei den Kontrollpersonen; die Minima der Segmentkernigen bei den Patientinnen größer als bei den Kontrollpersonen; die Spannweiten der Segmentkernigen bei den Patienten signifikant höher; die Spannweiten der Lymphozyten bei den Patientinnen signifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen.

Haloperidol, Frauen (Tabelle 27)

Auch bei dieser Gruppe waren für die älteren Frauen keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen und Kontrollpersonen nachzuweisen. Für die jüngeren Frauen waren die Minima der Segmentkernigen bei den Patientinnen signifikant höher. Maxima und Spannweiten der Lymphozyten weisen bei den Patientinnen signifikant kleinere Werte auf als die Kontrollpersonen.

Fazit:

Bei den Leukozyten sind für die Frauen und Männer beider Altersgruppen so gut wie keine signifikanten Unterschiede nachzuweisen, d. h., daß die Leukozytenwerte während der Behandlung zunehmen, da die Kontrollpersonen im Gegensatz zu Patienten vor der Behandlung höhere Leukozytenwerte hatten.

Sonst ist bei allen Gruppen fast durchgehend folgende Tendenz zu erkennen:

- die Segmentkernigen sind bei den Patienten höher,
- die Lymphozyten sind bei den Kontrollpersonen höher, wie auch schon bei den unbehandelten Patienten.

4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

=====

Betrachten wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen an je 3 Blutbildern von 187 Patienten, die mit 4 verschiedenen Psychopharmaka behandelt wurden, so müssen wir sehen, daß zum Vergleich 2 Bezugsgrößen gewählt wurden:

1. Die ersten Blutbilder der Patienten, die als Ausgangswerte (3.4.) eventueller Blutbildveränderungen angesehen wurden.
2. Die Kontrollgruppe, deren Blutbilder als Normwerte verwendet wurden (3.3., 3.5., 3.6.).

Alle bisher zu diesem Thema veröffentlichten Untersuchungen (51, 71, 74, 89, 96) gingen von allgemeinen Normwerten und den unter Pkt. 1 beschriebenen Blutbildern der Patienten aus. Deshalb möchte ich an dieser Stelle auf die Besonderheit der Kontrollgruppe und die, durch ihre Ergebnisse beeinflussten, Gesamtergebnisse eingehen. Bei der ersten Durchsicht der Blutbilder gesunder Probanden fiel auf, daß hohe relative Lymphozytenwerte und entsprechend niedrige relative Segmentkernigenwerte häufig waren. In den einschlägigen Lehrbüchern halten aber z.B. 10 von 14 Autoren Lymphozytenwerte, die höher als 35 % sind, für pathologisch, und 12 von diesen 14 Autoren halten Werte von Segmentkernigen unter 50 % auch für außerhalb des Normbereichs liegend (zitiert nach von DAACKE). An solchen Normalwerten gemessen hätten 50 % unserer Kontrollpersonen pathologische Blutbilder gehabt (siehe Abb. 1). Mit welcher Vorsicht aber die sogenannten Normwerte zu benutzen sind, beweist von DAACKE durch seine Untersuchungen an über 5000 gesunden Probanden.

Wir machten entsprechend wie von DAACKE Häufigkeitsverteilungskurven von Leukozyten, Segmentkernigen und Lymphozyten für die Frauen unserer Kontrollgruppe (63 Blutbilder) und es ergab sich, trotz unserer im Verhältnis zu von DAACKE niedrigen Probandenzahl, ein fast völlig identisches Bild der Häufigkeitsverteilungskurven, besonders für Segmentkernige und Lymphozyten (Abb. 1).

Von DAACKE setzt als Normbereich für Segmentkernige 30-75 % und für Lymphozyten 20-60 % an. Unter dem Gesichtspunkt solcher neuen Normwerte mußten nun die Aussagen anderer Autoren z. B.

über Lymphozytosen (71, 72, 74, 89), die als solche bezeichnet wurden, wenn die Lymphozyten bei 40-50 % lagen, in einem anderen Licht erscheinen; es war dabei nämlich noch unberücksichtigt geblieben, daß eine allgemeine Zunahme der Lymphozyten in der Gesamtbevölkerung nach von DAACKE und anderen Autoren (40) wohl bewiesen ist.

Das eine auffällige an dieser Kontrollgruppe sind also die veränderten Normalwerte und das zweite, daß eine Verlaufskontrolle der Blutbilder bei gesunden Probanden gemacht wurde, die dann dem zeitlich entsprechenden Blutbildverlauf bei den Patienten gegenüber gestellt werden konnte. Nach unserer Kenntnis sind Blutbildveränderungen unter Psychopharmakaeinfluß bisher nicht auf solche Weise kontrolliert worden.

Was nun die Ergebnisse betrifft, mag schon aus Kapitel 3 hervorgegangen sein, daß über statistisch signifikante Blutbildveränderungen bei den Patienten im Zeitraum der betrachteten 50 Behandlungstage, sehr wenig Konkretes nachgewiesen werden konnte. Die Tabellen (4 - 18) und Säulenschemata (2 - 21) zeigen, daß im Vergleich zwischen den Blutbildern der Patienten aller 4 Medikamentengruppen und der Kontrollgruppe zwar Unterschiede bestehen, daß diese jedoch nicht so ausgeprägt sind, daß man daraus wichtige Schlüsse ziehen könnte. Liegen z. B. (Abb. 10) die Medianwerte der Frauen aller 4 Medikamentengruppen für Eosinophile deutlich über denen der Kontrollgruppe, so scheint es uns doch zweifelhaft, von einer Eosinophilie zu sprechen, da alle Medianwerte z. B. noch im Normalbereich für Eosinophile liegen, der nach neuesten Untersuchungen (40) bis 8 % angesetzt werden muß.

Bei der grundlegenden Untersuchung der Vergleichbarkeit der verschiedenen Gruppen mittels des Wilcoxon-Tests (3.5.) war festzustellen, daß diese nur bei den Männern über 40 Jahre (Tabelle 19) insofern bestand, als zwischen Patienten und gesunden Probanden keine signifikanten Unterschiede der ersten Blutbilder der Patienten und der Blutbilder der Kontrollpersonen vorhanden waren, wie wir es gerne für alle Gruppen voraussetzen wollten. Wenn wir die 3 anderen Gruppen (Tabelle 19), obwohl sie diesen Bedingungen nicht entsprachen, doch für Signifikanzuntersuchungen durch Wilcoxon-Tests heranzogen (3.6.), so sind

die Ergebnisse dieser Tests mit Vorbehalt zu verwerten.

Wenn ich einzelne, statistisch gesicherte Ergebnisse hier anführe, wie z. B., daß für Haloperidol in der Gruppe der älteren Männer (also in der, die einen Vergleich zuließ) die Maxima der Leukozyten der Patienten signifikant höhere Werte als die der Kontrollgruppe aufwiesen und die Minima bei den Patienten niedriger als bei den Kontrollpersonen waren, so sagt uns der Augenschein, daß es sich hierbei um kein Ergebnis von klinischer oder theoretischer Wichtigkeit handelt. Ähnlich ist es bei allen anderen Aussagen, die wir in bezug auf einzelne Elemente des weißen Blutbildes machen konnten. Eine Verlaufstendenz - Leukopenie, Leukozytose, Lymphozytose - haben wir weder bei den 3 Blutbildern der Kontrollpersonen (wie es ja auch nicht zu erwarten war) noch bei den Blutbildern der 4 Patientengruppen feststellen können (3.4.).

Daß es unter Psychopharmakabehandlung zur Abnahme der Leukozyten oder sogar zu einer Leukopenie kommen soll, haben verschiedene Autoren beschrieben (74, 51). HIPPIUS führt das auf die Einstellung einer trophotrop-vagotonen Stoffwechsellage, die sich bei Behandlung mit Psychopharmaka in den ersten Therapie-wochen einstellen soll, zurück. Bei der Untersuchung der Blutbilder unserer 187 Patienten haben wir eine Tendenz zur Leukozytenabnahme nicht feststellen können (3.4.). Wichtig für den Kliniker wird sein, die Agranulozytose und die toxisch-allergische Granulozytopenie nicht aus dem Blickfeld zu verlieren, die, wie wir an den 9 Patienten (4 Agranulozytosen und 5 toxisch-allergische Granulozytopenien) der letzten 10 Jahre nachweisen konnten (1.) auch heute noch vorkommen.

Bei 9 Erkrankungen auf ca. 9000 mit Psychopharmaka behandelten Patienten beträgt das Behandlungsrisiko 0,1 %.

Bei 8 der 9 beschriebenen Fälle handelt es sich um eine Agranulozytose bzw. toxisch-allergische Granulozytopenie unter Taxilan-Therapie (einzige Ausnahme VI - Agranulozytose unter Clozapin). H. HIPPIUS weist 1962 darauf hin, daß die Taxilan-"Agranulozytose" leichter und untypischer verläuft als z. B. die Chlorpromazin-Agranulozytose. Es erkrankten unter Taxilan-Therapie auch Männer an einer Agranulozytose oder toxisch-allergischen Granulozytopenie. Nur durch die 3 Fälle (VII-IX) unserer Unter-

suchung bestätigt wurde.

Doch wenn auch die klinischen Symptome auffallend gering sind, darf man nicht vergessen, daß es sich bei einer Agranulozytose um einen akut lebensbedrohlichen Zustand handelt, schreibt H. HIPPIUS 1962 - und das gilt sicher heute ebenso. Diese Tatsache reicht aus, um weiterhin regelmäßige Blutbildkontrollen unter der Behandlung mit Psychopharmaka zu fordern, denn gerade die klinisch häufig symptomfreie Granulozytopenie wird meist erst durch Routineblutbilder erkannt, allerdings nur durch die Granulozytopenie selbst, nicht aber durch andere Blutbildveränderungen, die als Indikatoren für eine Agranulozytosegefahr dienen könnten.

Alle anderen Blutbildveränderungen, die den Psychopharmaka zur Last gelegt werden, treten der Agranulozytose und der toxisch-allergischen Granulozytopenie gegenüber auch nach unseren Untersuchungen weit in den Hintergrund, *so daß* sie ohne weiteres in Kauf genommen werden können, bedenkt man die großen therapeutischen Erfolge der Psychopharmaka.

5. ZUSAMMENFASSUNG =====

1. Fragen nach der Häufigkeit der Agranulozytosen, bzw. toxisch-allergischen Granulozytopenien unter der Therapie mit Psychopharmaka, nach ihrer Voraussagbarkeit aus anderen Veränderungen des weißen Blutbildes sowie nach deren Art und Häufigkeit wurden anhand der in der Psychiatrischen Klinik der Freien Universität Berlin systematisch gesammelten Blutbilder der letzten 10 Jahre untersucht.
2. Die in diesem Zeitraum aufgetretenen Agranulozytosen und toxisch-allergische Granulozytopenien wurden in einer Tabelle zusammengestellt (1.).
3. Für die Analyse möglicher anderer Veränderungen des weißen Blutbildes wurden als neuer methodischer Ansatz erstmals statt allgemeiner Normwerte die Werte einer Kontrollgruppe genommen.
4. Die Unterschiede zwischen den ersten Blutbildern der Patienten und denen der Probanden (mehr Segmentkernige und weniger Lymphozyten bei Patienten) bleiben ungeklärt. Der Befund beleuchtet aber die Problematik von Norm- und Vergleichswerten.
5. Es zeigt sich kein Trend zu Blutbildveränderungen im Verlauf einer mindestens 4wöchigen Therapie mit 4 verschiedenen Psychopharmaka.
6. Die Untersuchung ließ keine Indikatoren für die Entstehung einer Agranulozytose oder toxisch-allergischen Granulozytopenie unter Psychopharmakabehandlung erkennen; dies entspricht dem theoretisch-hämatologischen Wissen.
7. Deshalb sind systematische Blutbildkontrollen im Abstand von maximal 2 Wochen zu fordern, da nur so eine klinisch noch (!) latente Agranulozytose oder toxisch-allergische Granulozytopenie möglichst frühzeitig entdeckt werden können.
8. Als Antwort auf die eingangs gestellte Frage ist zu sagen: Die Abnahme des wissenschaftlichen Interesses an Blutbildveränderungen unter Psychopharmakatherapie ist wohl dadurch zu erklären, daß es keine wesentlichen Blutbildveränderungen dabei gibt, insbesondere auch keine, die einer Agranulozytose oder toxisch-allergischen Granulozytopenie vorauslaufen.

Diese letzteren Erkrankungen sind nach wie vor gefährlich, für den mit Psychopharmaka behandelnden Psychiater aber nur durch regelmäßige Blutbildkontrollen zu erfassen.

6. LITERATUR

=====

1. ADAMS, J., K. CORTI and Q. HOBSON: Agranulocytosis and severe leucopenia after chlorpromazine hydrochloride.
Brit. Med. J. 12, 1956
2. ANANTH, J. and H. LEHMANN: Agranulocytosis associated with methotrimeprazine (Nozinan) administration: a report of three cases.
Can. Med. Assoc. J. 102, 1286-1287, 1970
3. ANANTH, J.: Treatment of psychosis, subsequent to phenothiazine induced agranulocytosis.
Comprehensive Psychiat. 14, 319-324, 1973
4. ANANTH, J., J. VALLES and J. WHITELAW: Usual and unusual agranulocytosis during neuroleptic therapy.
Amer. J. Psychiat. 130, 100-102, 1973
5. ANDERSEN, H.: Leucopenie under largactilbehandling.
Uskr. laeger. 116, 1733-1734, 1954
6. ANDERSEN, P. and G. TINDINGE: Agranulocytose efter behandling med chlorpromazin og dets derivater.
Uskr. laeger. 119, 390-391, 1957
7. ANGST, J.: Die somatische Therapie der Schizophrenie.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1969
8. ANGST, J. und W. THEOBALD: Tofranil.
Verlag Stämpfli und Cie. AG, Bern 1970
9. ANGST, J.: Prüfungsvergleich von HF-1854 mit anderen Neuroleptika und seine Position in deren Reihe.
Vortrag Internes Symposium über HF-1854 der Firma Dr. A. Wander AG, Bern 1971
10. AYD, F. jr.: Treatment of ambulatory and hospitalized psychiatric patients with "Trifalon".
Dis. Nerv. Syst. 18, 394-397, 1957
11. AYD, F. jr.: Fatal agranulocytosis due to trifluorpromazine hydrochloride.
Amer. J. Psychiat. 114, 940, 1958
12. AYD, F. jr.: Clinical indications and toxicity of prolonged perphenazine therapy.
New Eng. J. Med. 261, 172-174, 1959
13. AYD, F. jr.: Five years of antidepressant therapy.
Mind 1, 6, 1963
14. AYD, F. jr.: Chlorpromazine, ten years experience.
J. Amer. Med. Assoc. 184, 51-54, 1963
15. AYD, F. jr.: Phenothiazine-induced agranulocytosis: the at-risk patient.
Internat. Drug Therapy Newsletter 4, 13-20, 1969

16. AYD, F. jr.: Haloperidol: 15 Jahre klinische Erfahrung.
Sonderdruck aus Dis. Nerv. Syst., 459-469, Übersetzung aus dem Engl. 1972
17. BARSÁ, J. and N. KLINE: Agranulocytosis while receiving combined reserpine-chlorpromazine therapy.
Dis. Nerv. Syst. 17, 88, 1956
18. BEGEMANN, H.: Zur Pathologie der Granulopoese.
Dtsch. Med. J. 14, 314-319, 1963
19. BEGEMANN, H.: Klinische Hämatologie.
S. 407-415, Thieme-Verlag, Stuttgart 1970
20. BEGEMANN, H.: Agranulozytose.
Dtsch. Med. Wschr. 1663-1664, 1957
21. BEICHERT, A. und W. KÜHNE: Dermatomyositis mit Immunleukopenie - Phenothiazinschädigung?
Schweiz. med. Wschr. 132, 1960
22. BERNHARD, W., J. ECHIKSON, H. GRUBIN and E. ZINS: Severe granulocytopenia in patient treated with chlorpromazine.
Amer. J. clin. Path. 26, 388-390, 1956
23. BEST, W.: Drug-associated blood dyscrasias recent additions to the registry.
J. Amer. med. Assoc. 185, 286-290, 1963
24. BIRD, Ch.: Agranulocytosis due to imipramine (Tofranil)
Canad. M.A.J. 82, 1021-1022, 1960
25. BLUM, A. und W. MAURUSCHAT: Temperaturanstiege und Bluteiweißveränderungen unter der Therapie mit Neuroleptika - unter besonderer Berücksichtigung des neuartigen Dibenzodiazepinderivates Clozapin.
Pharmacopsychiat. 5, 155-169, 1972
26. BOERMSMA, J. W.: Prevention of agranulocytosis during treatment with Pyrazolon derivatives, in particular of Pyramidon.
Ned. Tijdschr. Geneesk 376, 117:10, 1973
27. BOLEMAN, A. jr.: Agranulocytosis associated with administration of Thorazine.
J. Amer. Med. Assoc. 157, 364, 1954
28. BRACHMAN, Ph., Th. McCREARY and R. FLORENCE: Agranulocytosis induced by trimeprazine.
New. Eng. J. Med. 260, 378-380, 1959
29. BRAUNSTEINER: Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen.
Thieme Verlag, Stuttgart 1959
30. BRIGGS, G. and J. PETERSEN: Agranulocytosis occurring during chlorpromazine therapy: a case report.
The Practitioner 7, 1431, 1956
31. BRUGSCH, H.: Akute Tofranil-(Imipramin)Vergiftung im Kindesalter.

- Pädiat. Prax. 5, 101-103, 1964
32. BRUSCHA, W.: Humorale Veränderungen unter neuroleptischer Behandlung.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 196, 90-98, 1957
33. BRZEZIŃSKA, J. und A. JEZIERSKA: Agranulocytosis after treatment with phenothiazine derivatives.
Kochanówka, Łódz, Poland
Pol. Tyg. Lek. 23, 1324-1325, 1968
34. CARES, R., E. ASRICAN, M. FENICHEL, P. SACK and J. SEVERINO: Therapeutic and toxic effects of chlorpromazine among 3014 hospitalized cases.
Amer. J. Psychiat. 114, 318-327, 1957
35. CAREY, J. and R. MAGRAW: Agranulocytosis with chlorpromazine.
Amer. J. Psychiat. 112, 565, 1956
36. CARFAGNO, S. and J. MAGEE: Granulocytopenia due to chlorpromazine: a report of 11 cases.
Amer. J. Med. Sci. 241, 44-54, 1961
37. COOK, I., A. MELROSE and J. ROY: Agranulocytosis with recovery during promazine therapy.
Brit. Med. J. 2, 276, 1957
38. CRADDOCK, W.: Toxic effects of chlorpromazine; hepatitis and agranulocytosis.
U.S. Arm. Forc. Med. J. 7, 1726, 1956
39. CUNINGHAM, J. and E. HANNAH: Fatal agranulocytosis due to chlorpromazine.
N. Zealand Med. J. 59, 528-530, 1960
40. DAACKE, H. J. von: Das weisse Blutbild.
Mat. Med. Nordm. 23, 100-111, 1971
41. DARLING, H.: Fluphenazine: a preliminary study.
Dis. Nerv. Syst. 20, 167-170, 1959
42. DEUBNER, H.: An unusual case of chlorpromazine agranulocytosis.
Dis. Nerv. Syst. 31, 134-139, 1970
43. DOUGLAS, A.: Drug-induced neutropenia and agranulocytosis.
The Practitioner 188, 202-209, 1962
44. DRAKE, M. and H. HONEY: Agranulocytosis during mepazine therapy.
Med. J. Australia 44, II, 726-727, 1957
45. EARLE, B.: Fatal agranulocytosis due to promazine hydrochloride.
Lancet II, 925-926, 1957
46. EMMERSON, B. and A. STEINBECK: Agranulocytosis following therapy with phenothiazine derivatives.
Med. J. Australia 46, II, 682-684, 1959
47. FELDMANN, P., J. BERTONE and H. PANTHEL: Fatal agranulocytosis during treatment with Pacatal.
Amer. J. Psychiat. 113, 842-843, 1957
48. FELDMANN, P. and J. STATMAN: Agranulocytosis during treatment with methylpromazine.
Amer. J. Psychiat. 114, 464-465, 1957

49. FELDMAN, P.: Two-year fate study of pacatal-treated patients.
Amer. J. Psychiat. 115, 736-737, 1959
50. FIORE, J. and F. NOONAN: Agranulocytosis due to mepazine (phenothiazine), report of three cases.
New. Eng. J. Med. 260, 375-378, 1958
51. FISCHER-CORNELSEN/FERNER und STEINER:
Multifokale Psychopharmakaprüfung.
AGNP Sympos. Nürnberg, 18.-20.10.1973
Hauptvortrag
Arzneimittel-Forschung, 1974
52. FLEISCHHACKER, H.: Allergische Blutkrankheiten.
Wien. klin. Wschr. 77-80, 1963
53. FLEISCHHACKER, H. und A. STACHER: Therapie der medikamentös- und strahlenbedingten Granulozytopenien.
Intern. prax. 2, 383-385, 1962
54. FORMAN, G. and L. IDE: Agranulocytosis associated with thorazine therapy.
Missouri Med. 52, 780-782, 1955
55. FREUNDT, K.: Tödliche Vergiftung mit Chlorprothixen.
Dt. Zeitschr. f. gerichtl. Med. 54, 297-303, 1963
56. GELLER, W.: Therapeutische Ergebnisse mit dem Neurolepticum Truxal.
Med. Klinik 55, 554-557, 1960
57. GEIGY, J. R. AG: Dokumenta Geigy
Wiss. Tabellen, 6. Auflage, Basel 1960
58. GERLE, B.: Clinical observations of the side-effects of haloperidol.
Acta psychiat. scand. 40, 65-76, 1964
59. GIACOBINI, E.: Die Chlorpromazinbehandlung, Nebenwirkungen und Komplikationen.
Nord. med. 52, 1993, 1954
60. GILES, C. and R. VEREKER: Fatal cases of agranulocytosis due to chlorpromazine.
Brit. Med. J. II, 289-290, 1958
61. GLASER, G. and D. ADAMS: Agranulocytosis associated with promazine administration: report of three cases.
Ann. Int. Med. 48, 372-379, 1958
62. GOLDMAN, D.: The effect of chlorpromazine on severe mental and emotional disturbances.
Chlorpr. and ment. health, 19-40, Philadelphia 1955
63. GOLDMAN, D.: Agranulocytosis associated with administration of chlorpromazine.
Arch. Int. Med. 96, 496-499, 1955
64. GOODMAN, H.: Agranulocytosis associated with Tofranil.
Ann. Int. Med. 55, 321-323, 1961

65. GORMSEN, J.: Agranulocytosis and thrombocytopenia in a case of tetanus treated with curare and chlorpromazine.
Dan. Med. Bull. 2, 87, 1955
66. HÄFNER, H. und I. KUTSCHER: Komplikationen der klinischen Behandlung mit Psychopharmaka.
Ärztl. Forschung 28, 18-36, 1964
67. HARNETT, B.: Liver damage and eosinophilia following chlorpromazine therapy.
Brit. Med. J. 18, 1458, 1955
68. HARTL, W. und A. PUXEDDA: Zur Serodiagnostik der Arzneimittel-allergischen Agranulozytose-Schultz.
Blut XVI, 144-149, 1967
69. HENNEMANN, H.: Akute, immunologisch bedingte Agranulozytose nach Chlorpromazin.
Med. Klinik, 822-824, 1957
70. HIOB, J.: Die Winterschlafbehandlung der akuten Psychosen.
Psychia-Neurol.-Psychol., Fortschr. der Med. 20, 465, 1954
71. HIOB, J./HIPPIUS und KANIG: Über die Bedeutung körperlicher Nebenwirkungen bei der Pharmakotherapie von Psychosen.
Wien. Zeitschr. Nerv. 15, 1958 (Sonderdr.)
72. HIPPIUS, H.: Zum Auftreten von Agranulozytosen während der psychiatrischen Pharmakotherapie mit dem Phenothiazin-Derivat Perazin (Taxilan).
Unveröffentlichtes Manuskript aus der Psychiat. u. Neurol. Klin. der FU, Berlin 1962
73. HIPPIUS, H. und KANIG: Die Agranulozytose unter neuro-psychiatrischer Phenothiazin-Therapie.
Ärztl. Wschr. 23, 502-507, 1958
74. HIPPIUS, H. und K. KANIG: Humorale Veränderungen während der psychiatrischen Therapie N-3'-(1''-Methyl-4''-piperazinyl)-propyl-phenothiazin (Taxilan).
Drug Research 8, 745-750, 1958, Sonderdr.
75. HODGES, H. and G. LaZERTE: Jaundice and agranulocytosis with fatality following chlorpromazine therapy.
J. Amer. Med. Assoc. 158, 114-116, 1955
76. HOFMANN, H.: Zur Kenntnis der Agranulozytose.
Zschr. ärztl. Fortb. 55, 545-553, 1961
77. HOFFMAN, G./J. HEWLETT and F. GARZON: A drug-specific leuco-agglutinin in a fatal case of agranulocytosis due to chlorpromazine.
Amer. J. clin. Pathol. 16, 232-234, 1963
78. HOLLISTER, L.: Complications from psychotherapeutic drugs.

- Clin. Pharmacol. and Therapeutics 5,
322-333, 1964
79. HOLMES, J. and P. BARG: Fatal agranulocytosis during promazine therapy.
Canad. M.A.J. 81, 384, 1959
 80. HOLMES, Ch. and H. STONE: Agranulocytosis due to chlorpromazine.
J. South Carol. Med. Assoc. 52, 42-45, 1956
 81. HORBACZEWSKI, J.: Agranulocytosis associated with chlorpromazine therapy.
Canad. Med. Assoc. J. 75, 412, 1956
 82. HUGULEY, Ch. jr.: Drug-induced blood dyscrasias II. Agranulocytosis.
J. Amer. Med. Assoc. 188, 817-818, 1964
 83. ISRAELS, M.: Drug agranulocytosis and marrow aplasia.
Proc. Roy. Soc. Med. 55, 36-38, 1962
 84. ISSELBACHER, K.: Phenothiazine.
Therapiewoche 23, 3726, 1973
 85. JACOBY, M.: High dosage chlorpromazine therapy after previous agranulocytosis.
Amer. J. Psychiat. 114, 1040, 1958
 86. JOHNSON, F.: Agranulocytosis following administration of chlorpromazine and "Pacatal".
Med. J. Australia 44/II, 727-729, 1957
 87. JOURDRAN, G./M. LANDRY: Un cas d'agranulocytose au cours d'un traitement par la chlorpromazine.
La Presse Méd. 64, 42, 998, 1956
 88. JÜRGEN und WALDENSTRÖM: Nebenwirkungen von Arzneimitteln auf Blut und Knochenmark.
F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1957
 89. KÄHLER, H.: Veränderungen des Blutbildes durch Derivate des Phenothiazins.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 1001-1005, 1961
 90. KAEBLING, R. and F. CONRAD: Agranulocytosis due to chlor-diazepoxide hydrochloride.
J. Amer. Med. Assoc. 174, 1863-1865, 1960
 91. KEUP, W.: Leberfunktion und Serumeiweiß während der Largactilbehandlung Schizophrener.
Monatszeitschr. Psych. u. Neurol. 129, 476-487, 1955
 92. KIRSHNER, J.: Komplikationen der Chlorpromazintherapie.
Med. Ann. Distr. Columbia, 24, 635, 1955
 93. KLESS, H.: Psychotrope Substanzen.
Arzneim.Forsch., 8, 623-631, 1958

94. KOMIYA, E.: Weitere Beiträge über die neurohumorale Regulation des Blutbildes.
Folia haematologica 3, 46-57, 1958
95. KOPERA, H.: Pharmakologie des Chlorpromazins.
Wien. Klin. Wschr. 45, 46, 867-874, 887-892, 1955
96. KOPF, R.: Beeinflussung der Leukozytenzahl durch Pehnothiazin-Derivate.
Arzneim.Forsch. 6, 220-222, 1956
97. KORST, D. R.: Agranulocytosis caused by phenothiazine derivatives.
J. Amer. Med. Assoc. 170, 2076-2081, 1959
98. KÜCHLER, A. und R. KOCH: Zur Frage der Megaphenwirkung auf das weiße Blutbild und ihre Beziehung zur neuro-vegetativen Regulation.
Klin. Wochenschr. 17/18, 426-430, 1955
99. KUHN, R.: Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat.
Schweiz. Med. Wschr. 87, 1135-1140, 1957
100. KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN: Pharmakologie.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1970
101. LAUBENTHAL, F.: Werte und Gefahren unserer Heilmittel mit zentraler Wirkung.
Dtsch. Med. Wschr. 1749-1755, 1957
102. LEHMANN-GRUBE, F.: Über die Fehlerbreite des Differentiabluthildes.
Blut 2, 89, 1956
103. LESSE, St.: An evolution of promazinehydrochloride in psychiatric practice.
Amer. J. Psychiat. 113, 984-987, 1957
104. LEUPOLD, D. v. u. H. HAUG: Statistik hämatologischer Befunde bei einem großen poliklinischen Krankengut: Leukozyten.
Blut 23, 69-83, 1971
105. LOCH, W.: Zur Behandlung fortgeschrittener Schizophrenien mit Megaphen und Reserpin.
Nervenarzt 10, 463-467, 1956
106. LOMAS, J.: Complications of chlorpromazine therapy in 800 mental-hospital patients.
Lancet, 1144-1147, 1955
107. LUDANY, G.: Die Wirkung des Chlorpromazins auf die Phagozytose der Leukozyten.
Schweiz. Med. Wschr. 1075-1077, 1956
108. MacFARLAND, R.: Fatal drug reaction associated with prochlorpromazine (compazine).
Amer. J. clin. Pathol. 40, 284-290, 1963
109. MANGUN, C. and W. WEB: Promazine hydrochloride in the treatment of chronic catatonic schizophrenics.
J. Nerv. Dis. 123, 553, 1956

110. MCKINNEY, W. and F. KANE: Pancytopenia due to chlorpromazine.
Amer. J. Psychiat. 123, 1967
111. MARTIN, D. and Ch. HILL: The therapeutic and toxic effects of tranquilizing drugs: medical aspects.
North Carol. Med. J. 17, 396-401, 1956
112. MARTIN, G.: Über die sedativen Eigenschaften des Antihistaminikums Atosil.
Therap. d. Gegenw. 9, 1953
113. MEY, U. und G. VOGEL: Immunhämatologische Beobachtungen bei medikamentös-allergischer Agranulozytose.
Blut XI, 290-293, 1965
114. MICHAELSON, A.: Severe leukomoid reaction after promazine-induced agranulocytosis.
J. Florida M.A. 45, 1418-1419, 1959
115. MILLER, M.: Neuropathy, agranulocytosis and hepatotoxicity following imipramine therapy.
Amer. J. Psychiat. 120, 185-186, 1963
116. MORRISON: Promazinbehandlung bei 30 Patienten.
Canad. Med. Assoc. J. 76, 160, 1957
117. MOYER, J.: Experimentelle und klinische Beobachtungen über die Wirkung des Chlorpromazin (SKF-2601-A)-hämodynamische und toxikologische Untersuchungen.
Amer. J. Med. Science 227, 283-290, 1957
118. MÜLLER, W.: Leukozytäre Antikörper.
Dtsch. Med. Wschr. 291-293, 1958
119. MÜNCH-PETERSEN, S.: Et Tilfælde af Agranulocytose under Largactilbehandling.
Uskr. Laeger 116, 1787, 1954
120. NIELSEN, M./P. PETERSEN/J. RAUN: Über Truxal, ein neues Psychopharmakon in Dänemark.
Vortrag (Übersetzung), gehalten in der Dän. Psych. Gesellsch. 20.4.1959
121. NORMAN, C.: Hypotension as a complication of promazine therapy.
A.M.A. Arch. Int. Med. 103, 219-223, 1959
222. NOSAQUO, N.: Report to the council on pharmacy and chemistry.
J. Amer. Med. Assoc. 160, 287, 1956
123. OLDERSHAUSEN, H. v.: Zur Klinik der Agranulozytose.
Med. Klin. 59, 50-55, 1964
124. OLLENDORFF, R. v.: High dosage chlorpromazine therapy in acute and chronic schizophrenia.
Amer. J. Psychiat. 116, 729-736, 1960
125. OVERHOLSER, W.: Chlorpromazine and reserpine.
Med. Ann. Distr. of Col. 25, 268, 1956
126. PALVA, I.P./O. MUSTALA and S. J. SALOKANNEL: Drug induced agranulocytosis, III. response to corticosteroids.

- Acta. Med. Scand. 192, 51-53, 1972
127. PEARL, A.: Experimenteller Beitrag zur Pathogenese der allergisch medikamentösen Agranulozytose und Thrombopenie. Blut IV, 86-97, 1958
 128. PETERSEN, M./B. CAREY and D. RHOADS: Blood dyscrasias due to phenothiazine derivatives: report of 4 cases. Amer. J. Psychiat. 115, 257-258, 1958
 129. PEELE, R. and I. von LOETZEN: Pehnothiazine deaths: a critical review. Amer. J. Psychiat. 130, 306-309, 1973
 130. PISCIOTTA, A./A. SANTOS and Ch. Keller: Studies on agranulocytosis. J. Labor. clin. Med. 63, 445-458, 1964
 131. PISCIOTTA, A. and J. KALDAHL: Studies on agranulocytosis. Blood 20, 364-376, 1962
 132. PISCIOTTA, A./S. EBBE/M. DALY/M. RUWALDT/M. GLASER/G.METZGER: Studies on agranulocytosis. Blood 16, 1456-1468, 1960
 133. PISCIOTTA, A./EBBE/LENNON/OLSEN/METZGER/MADISON: Agranulocytosis following administration of phenothiazine derivatives. Amer. J. Med. 25, 210-223, 1958
 134. PISCIOTTA, A.: Drug-induced leucopenia and aplastic anaemia. Clin. Pharmacol. Ther. 12, 13-43, 1971
 135. PLATZER, R. and G. GLASER: Agranulocytosis due to chlorpromazine. N.Y. State J. Med. 57, 1424-1426, 1957
 136. POLDINGER, W.: Kompendium der Psychopharmakotherapie. Dt. Hoffmann-La Roche AG Grenzach/Baden 1967
 137. POLLACK, B.: Recurrent thorazine induced agranulocytosis. Amer. J. Psychiat. 113, 557, 1956
 138. PRETTY, H.: Agranulocytosis: a report of 30 cases. Canad. Med. Assoc. J. 93, 1058-1064, 1965
 139. PRIBILLA, W.: Allergische Reaktionen der Blutkörperchen und des Knochenmarks. Sonderdruck aus Arzneimittellallergie Bd. I, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1974
 140. PROKOPOWYCZ, V.: Agranulocytosis following chlorpromazine therapy. J. Michigan Med. Soc. 54, 1468, 1955
 141. QUANDT, J./L. HORN und H. SCHLIEP: Bemerkungen zur Behandlung mit Phenothiazin-Verbindungen innerhalb der Psychiatrie unter besonderer Berücksichtigung eines neuartigen

Thiophenyl-pyridylaminderivates.

142. RASKIN, N.: Agranulocytosis in patients treated with tharazine.
Amer. J. Psychiat. 113, 991-992, 1957
143. REINHART, M./B. SILVERSTEIN and Th. CROSS:
A case of agranulocytosis following "Sparine" administration.
Amer. J. Psychiat. 114, 462-463, 1957
144. ROEBUCK, B.: Agranulocytosis associated with chlorpromazine therapy.
J. Nerv. Ment. Dis. 124, 248-250, 1956
145. ROTH, G.: Über die Behandlung psychiatrischer Zustandsbilder mit Nozinan.
Wien. Med. Wschr. 51, 1021-1023, 1959
146. ROTHENBERG, P.: Agranulocytosis following use of imipramine hydrochloride (Tofranil).
Amer. J. Psychiat. 116, 9, 1960
147. ROTSTEIN, J./P. FRICK/B. SCHIELE: Agranulocytosis associated with chlorpromazine therapy.
Arch. Int. Med. 96, 781, 1955
148. RUVIDIĆ R. und S. JELIĆ: Haematological aspects of drug-induced agranulocytosis.
Scand. J. Haemat. 9, 18-27, 1972
149. SAUTER, R.: Therapeutische Erfahrungen mit einem neuen Phenothiazinderivat "Melleril".
Prax. Schweiz. Rsch. Med. 6, 140-145, 1959
150. SCHICK, G. and J. VIRKS: Agranulocytosis associated with chlorpromazine therapy.
New Eng. J. Med. 255, 798, 1956
151. SCHOEN, R.: Indirekte Arzneimittelschäden.
Med. Klin. 56, 604-606, 1961
152. SCHULTEN, H.: Granulozytopenie und Agranulozytose.
aus Handb. d. Ges. Hämat. IV, 2, 236-256, Urban und Schwarzenberg 1963
153. SCHULTZ, W.: Über eigenartige Halserkrankungen
Dtsch. Med. Wschr. 48, 1495-1497, 1922
154. SHAPIRO, N.: Agranulocytic angina following chlorpromazine.
South Afr. Med. J. 29, 673-674, 1957
155. SHELTON, J./W. KINGSTON and C. McRAE: Aplastic anaemia and agranulocytosis following chlorpromazine therapy.
Med. J. Austr. 47/I, 130-131, 1960
156. SHERMAN, S./E. BAUR/H. KLAHRA and P. LEVER: Agranulocytosis after 10 (N-methyl-piperdyl-3-methyl) phenothiazine, with recovery.
N. Engl. J. Med. 258, 287, 1958
157. SIMSON, R. and G. JESSON: The effects of promazine (Sparine) in chronic schizophrenia.
J. Ment. Scien. 104, 1199-1202, 1958

158. STEFFEN, C.: Immunpathologie der Leukozyten und Thrombozyten.
Wien. Zschr. Inn. Med. 39, 85-97, 1958
159. TASKER, J.: Fatal agranulocytosis during treatment with chlorpromazine.
Brit. Med. J. I, 950, 1955
160. THÉRIAULT, J.: A fatality associated with chlorpromazine (Largactil) therapy.
Canad. Med. Assoc. J. 74, 148-149, 1956
161. TILLIM, S.: Agranulocytosis associated with chlorpromazine therapy.
Amer. J. Psychiat. 112, 1028, 1956
162. TUTEUR, W.: A case of fatal agranulocytosis due to chlorpromazine.
Amer. J. Psychiat. 113, 76, 1956
163. VETNE, G.: Granulozytopenia associated with chlorpromazine therapy.
J. Mich. State Med. Soc. 57, 709-714, 1958
164. VIDEBAEK, A.: Cyclic neutropenia.
Acta Med. Scand. 172, 715-721, 1962
165. VILLINGER-KWERCH, H.: Leukozyten.
In Heilmeyer, L. und A. Hittmair
Handb. d. Ges. Hämat. I, 78, Urban
und Schwarzenberg, 1963
166. WENDEROTH, H. und H. LENNARTZ: Agranulozytose nach Phenothiazin.
Med. Klin. 19, 818-820, 1955
167. WICK, A.: Zur Prognose und Therapie der Agranulozytose.
Schweiz. Med. Wschr. 357-364, 1963
168. WIDMANN, H.: Megaphen und Leukopenie.
Acta Haemat. 19, 362-368, 1958
169. WIDMANN, H. und U. ECKLE: Chlorpromazin und Leukopenie, Prothipendyl und Leukozytose.
Med. Welt, 797-801, 1961
170. WILDE, J. und G. NAUMANN: Die Immunkörperbildung unter Megaphen und Chloralhydrateinwirkung.
Zschr. f. Hyg. 145, 143-150, 1958
171. WILDER, J.: Das Blutbild in der Neurologie und Psychiatrie.
Nervenarzt 7, 24-36, 1934
172. WILLEMS, H.: Zur klinischen Wirksamkeit des Megaphens.
Diskussionsbemerkung auf der Bonner
Pharmakologentagung 1953, aus der
Med. Klin. d. St. Elisabeth-Krankenhauses,
Köln-Höhenlind
173. WOHLLENBERG, H.: Klinische Aspekte medikamentenallergischer Blutzellschäden.
Sonderdruck Dt. Klinik für Diagnostik
Wiesbaden

174. WOODWARD, D. and J. SOLOMON: Fatal agranulocytosis occurring during promazine treatment.
J. Amer. Med. Assoc. 162, 15, 1956
175. YULES, J. and H. BAKER: Agranulocytosis during chlorpromazine therapy.
N. Engl. Med. Ctr. 1,4, 224-228, 1955
176. ZWEIFLER, A.: Agranulocytosis and jaundice during therapy with meprobamate and promazine.
New Eng. J. Med. 262, 1229-1231, 1960

A N H A N G



Durchschnittliche Tagesdosis der Medikamente

Medikament	Geschlecht	Kleinstes Wert	Median Wert	Größter Wert
Taxilan	Männer	300mg	700mg	850mg
	Frauen	125mg	500mg	800mg
Tofranil	Männer	30mg	150mg	225mg
	Frauen	50mg	150mg	300mg
Jatroneural	Männer	30mg	40mg	70mg
	Frauen	20mg	45mg	80mg
Haloperidol	Männer	3mg	9mg	15mg
	Frauen	2mg	9mg	30mg

Tabelle 2

Alters.- und Geschlechtsverteilung

Medikament	Geschlecht	Gesamtes Durchschn.-Alter		≤ 40 Jahre		> 40 Jahre	
		Anz.	Alter	Anz.	Alter	Anz.	Alter
Kontrollgr.	Männer	21	43,9	10	28,7	11	57,7
	Frauen	21	33,6	16	29,3	5	47,6
Taxilan	Männer	25	29,2	22	26,1	3	52,0
	Frauen	25	35,1	19	28,5	6	55,8
Tofranil	Männer	25	41,4	15	29,9	10	58,6
	Frauen	25	52,5	7	24,9	18	63,3
Jatroneural	Männer	12	33,1	10	30,0	2	47,0
	Frauen	25	34,8	18	27,2	7	54,4
Haloperidol	Männer	25	30,6	20	30,0	5	49,4
	Frauen	25	39,7	15	23,9	10	63,4

Tabelle 3

Tabelle 4: G E S C H L E C H T S V E R T E I L U N G

Kontrollgruppe

	M Ä N N E R			F R A U E N		
	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert
<u>Leuko.</u>						
Maxima	5500	7600	13600	4900	8600	12700
Minima	2900	6700	9100	4300	6200	9000
Spannw.	300	1100	4800	600	1700	3700
<u>Segmentk.</u>						
Maxima	44	54	69	39	57	67
Minima	28	44	53	27	40	52
Spannw.	1	10	25	4	15	25
<u>Lympho.</u>						
Maxima	35	45	58	39	51	67
Minima	19	33	47	13	32	49
Spannw.	4	9	24	4	14	30
<u>Stabk.</u>						
Maxima	1	3	7	0	3	13
Minima	0	1	4	0	1	2
Spannw.	0	2	5	0	2	12
<u>Eos.</u>						
Maxima	2	4	8	1	3	8
Minima	0	1	3	0	1	4
Spannw.	0	2	7	1	3	6

Tabelle 5: G E S C H L E C H T S V E R T E I L U N G
Medikament: Taxilan

	M Ä N N E R			F R A U E N		
	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert
<u>Leuko.</u>						
Maxima	4300	7500	11500	4000	7500	14700
Minima	3700	5400	9600	3700	5900	8700
Spannw.	400	1700	3200	200	1900	7300
<u>Segmentk.</u>						
Maxima	40	55	76	46	66	78
Minima	11	46	63	23	49	60
Spannw.	0	12	44	7	16	36
<u>Lympho.</u>						
Maxima	25	42	82	28	40	57
Minima	18	33	43	14	25	45
Spannw.	3	11	47	1	14	34
<u>Stabk.</u>						
Maxima	1	4	10	1	3	9
Minima	0	1	2	0	0	2
Spannw.	1	3	9	0	3	9
<u>Eos.</u>						
Maxima	2	5	14	2	5	12
Minima	0	2	6	0	1	5
Spannw.	0	3	9	1	3	9

Tabelle 6: G E S C H L E C H T S V E R T E I L U N G

Medikament: Tofranil

	M Ä N N E R			F R A U E N		
	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert
<u>Leuko.</u>						
Maxima	5800	8000	11400	4900	7700	13800
Minima	4300	6000	9100	3600	5800	9500
Spannw.	100	2300	5000	400	1700	4500
<u>Segmentk.</u>						
Maxima	45	64	76	45	66	78
Minima	26	48	70	34	50	62
Spannw.	2	14	37	4	15	27
<u>Lympho.</u>						
Maxima	20	40	58	25	39	58
Minima	13	23	46	11	24	51
Spannw.	4	14	34	1	10	30
<u>Stabk.</u>						
Maxima	1	4	12	1	4	9
Minima	0	1	4	0	0	3
Spannw.	0	3	10	1	3	9
<u>Eos.</u>						
Maxima	1	5	8	0	5	10
Minima	0	1	6	0	1	5
Spannw.	0	3	7	0	3	9

Tabelle 7: G E S C H L E C H T S V E R T E I L U N G

Medikament: Jatroneural

	M Ä N N E R			F R A U E N		
	Kleinsten Wert	Median Wert	Größter Wert	Kleinsten Wert	Median Wert	Größter Wert
<u>Leuko.</u>						
Maxima	5900	9100	13800	5000	6700	10600
Minima	4200	7100	9800	3100	4800	7000
Spannw.	600	2400	5000	800	2000	4700
<u>Segmentk.</u>						
Maxima	52	60	78	44	63	77
Minima	37	47	53	31	45	61
Spannw.	9	14	29	6	15	31
<u>Lympho.</u>						
Maxima	34	42	53	23	44	64
Minima	15	27	34	10	27	47
Spannw.	5	15	29	4	16	32
<u>Stabk.</u>						
Maxima	1	4	7	1	3	11
Minima	0	1	4	0	1	4
Spannw.	1	1	5	0	3	11
<u>Eos.</u>						
Maxima	2	5	8	1	6	13
Minima	0	1	4	0	1	4
Spannw.	0	2	7	0	4	10

Tabelle 8: G E S C H L E C H T S V E R T E I L U N G

Medikament: Haloperidol

	M Ä N N E R			F R A U E N		
	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert
<u>Leuko.</u>						
Maxima	6000	10500	16400	3600	8400	14400
Minima	4800	6000	9000	2800	5200	10000
Spannw.	400	4300	9200	100	1600	9200
<u>Segmentk.</u>						
Maxima	51	65	88	49	63	79
Minima	28	48	67	30	48	60
Spannw.	4	19	31	2	17	26
<u>Lympho.</u>						
Maxima	25	39	59	28	41	57
Minima	10	22	42	12	28	42
Spannw.	5	16	38	5	12	30
<u>Stabk.</u>						
Maxima	1	3	7	0	3	8
Minima	0	1	4	0	1	4
Spannw.	1	2	5	0	3	7
<u>Eos.</u>						
Maxima	1	6	15	0	5	11
Minima	0	1	7	0	1	5
Spannw.	1	4	9	9	3	9

Tabelle 9: A L T E R S V E R T E I L U N G

Kontrollgruppe

	M Ä N N E R $\leq$ 40 Jahre			M Ä N N E R $\geq$ 40 Jahre		
	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert
<u>Leuko.</u>						
Maxima	6200	8700	13600	5500	7100	11300
Minima	2900	7600	8900	5000	6200	9100
Spannw.	400	1200	4800	300	1100	2800
<u>Segmentk.</u>						
Maxima	45	53	69	44	54	63
Minima	28	43	53	35	47	51
Spannw.	1	12	25	4	9	18
<u>Lympho.</u>						
Maxima	38	45	58	35	45	58
Minima	19	34	47	30	36	41
Spannw.	4	11	24	4	8	17
<u>Stabk.</u>						
Maxima	1	3	6	2	3	7
Minima	0	1	3	0	1	4
Spannw.	0	2	5	1	2	4
<u>Eos.</u>						
Maxima	2	5	8	2	4	7
Minima	0	1	3	0	1	2
Spannw.	0	2	5	1	3	7

Tabelle 10: ALTERSVERTEILUNG

Medikament: Taxilan

	M Ä N N E R $\leq$ 40 Jahre			M Ä N N E R $>$ 40 Jahre		
	Kleinsten Wert	Median Wert	Größter Wert	Kleinsten Wert	Median Wert	Größter Wert
<u>Leuko.</u>						
Maxima	4300	7500	11500	6700	8700	9600
Minima	3700	5400	9600	5000	5800	7100
Spannw.	400	1500	3200	1700	2500	2700
<u>Segmentk.</u>						
Maxima	40	55	76	52	56	64
Minima	11	42	63	46	52	53
Spannw.	0	13	44	0	3	12
<u>Lympho.</u>						
Maxima	25	45	82	35	38	38
Minima	18	33	43	24	33	35
Spannw.	3	11	47	3	5	11
<u>Stabk.</u>						
Maxima	1	4	10	4	4	6
Minima	0	1	2	0	1	2
Spannw.	1	3	9	2	4	5
<u>Eos.</u>						
Maxima	2	5	14	3	4	5
Minima	0	2	6	0	1	5
Spannw.	0	2	9	0	2	4

Tabelle 11: A L T E R S V E R T E I L U N G

Medikament: Tofranil

	M Ä N N E R $\leq$ 40 Jahre			M Ä N N E R $>$ 40 Jahre		
	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert
<u>Leuko.</u>						
Maxima	5800	7800	10600	6000	9300	11400
Minima	4300	6000	8700	4800	6300	9100
Spannw.	100	1900	3400	1200	2600	5000
<u>Segmentk.</u>						
Maxima	45	64	76	60	65	75
Minima	34	48	70	26	50	66
Spannw.	3	15	26	2	13	37
<u>Lympho.</u>						
Maxima	20	40	56	23	35	58
Minima	13	25	46	14	22	27
Spannw.	6	14	27	4	16	34
<u>Stabk.</u>						
Maxima	1	4	9	2	4	12
Minima	0	1	4	0	1	2
Spannw.	0	3	7	0	3	10
<u>Eos.</u>						
Maxima	1	5	8	2	4	12
Minima	0	1	6	0	1	3
Spannw.	0	3	7	2	3	6

Tabelle 12: ALTERSVERTEILUNG

Medikament: Jatroneural

	M Ä N N E R $\leq$ 40 Jahre			M Ä N N E R $>$ 40 Jahre		
	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert
<u>Leuko.</u>						
Maxima	5900	9100	13800	9700		13000
Minima	4200	7100	9600	6700		9800
Spannw.	600	2400	5000	3000		3200
<u>Segmentk.</u>					N U R	
Maxima	52	60	79	60		61
Minima	37	47	53	43	2	52
Spannw.	11	14	29	9		17
<u>Lympho.</u>					P A T I E N T E N	
Maxima	36	42	49	34		53
Minima	15	27	34	24		28
Spannw.	5	15	29	10		25
<u>Stabk.</u>						
Maxima	1	4	5	6		7
Minima	0	1	4	1		4
Spannw.	1	1	5	3		5
<u>Eos.</u>						
Maxima	2	5	8	2		7
Minima	0	1	4	0		2
Spannw.	0	2	7	0		7

Tabelle 13: ALTERSVERTEILUNG

Medikament: Haloperidol

	M Ä N N E R ≤ 40 Jahre			M Ä N N E R > 40 Jahre		
	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert
<u>Leuko.</u>						
Maxima	6000	10600	16400	8400	9700	12100
Minima	4800	6100	9000	4900	5500	7500
Spannw.	400	3900	9200	1600	4600	7000
<u>Segmentk.</u>						
Maxima	51	63	88	60	69	76
Minima	28	48	67	37	51	61
Spannw.	4	20	48	8	14	29
<u>Lympho.</u>						
Maxima	25	39	59	32	39	47
Minima	10	24	42	13	21	30
Spannw.	5	15	38	14	17	29
<u>Stabk.</u>						
Maxima	1	3	7	1	3	4
Minima	0	1	4	0	0	2
Spannw.	1	2	4	1	2	3
<u>Eos.</u>						
Maxima	1	5	15	2	8	10
Minima	0	1	7	1	1	2
Spannw.	1	4	8	1	7	9

Tabelle 14: AL T E R S V E R T E I L U N G

Kontrollgruppe

	F R A U E N $\leq$ 40 Jahre			F R A U E N $>$ 40 Jahre		
	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert
<u>Leuko.</u>						
Maxima	4900	8600	12700	6200	8300	9200
Minima	4300	6400	9000	5300	5700	6900
Spannw.	600	1700	3700	700	2300	2700
<u>Segmentk.</u>						
Maxima	39	54	67	45	58	67
Minima	31	40	52	27	44	52
Spannw.	4	13	25	13	18	19
<u>Lympho.</u>						
Maxima	39	51	60	39	44	67
Minima	13	32	49	29	32	43
Spannw.	4	14	30	11	12	24
<u>Stabk.</u>						
Maxima	0	2	13	1	3	7
Minima	0	0	2	0	1	2
Spannw.	0	2	12	1	2	5
<u>Eos.</u>						
Maxima	2	3	8	1	5	6
Minima	0	1	4	0	1	3
Spannw.	1	2	6	1	3	4

Tabelle 15: A L T E R S V E R T E I L U N G

Medikament: Taxilan

	F R A U E N $\leq$ 40 Jahre			F R A U E N $>$ 40 Jahre		
	Kleinsten Wert	Median Wert	Größter Wert	Kleinsten Wert	Median Wert	Größter Wert
<u>Leuko.</u>						
Maxima	4000	7200	12300	6200	10200	14700
Minima	3700	5800	8300	4500	6400	8700
Spannw.	200	1700	4800	1700	3700	7300
<u>Segmentk.</u>						
Maxima	46	64	72	62	73	78
Minima	23	48	51	46	55	60
Spannw.	8	16	36	7	17	28
<u>Lympho.</u>						
Maxima	28	40	57	30	36	47
Minima	14	27	45	16	22	31
Spannw.	6	14	34	1	16	25
<u>Stabk.</u>						
Maxima	1	4	9	1	2	5
Minima	0	0	2	0	0	2
Spannw.	0	3	9	0	1	4
<u>Eos.</u>						
Maxima	2	6	12	3	3	9
Minima	0	1	5	0	0	1
Spannw.	1	3	9	2	3	9

Tabelle 16: AL T E R S V E R T E I L U N G

Medikament: Tofranil

	F R A U E N $\leq$ 40 Jahre			F R A U E N $>$ 40 Jahre		
	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert
<u>Leuko.</u>						
Maxima	7300	8300	13600	4900	7100	13800
Minima	4800	6900	9500	3600	5300	9300
Spannw.	600	2000	4100	400	1700	4500
<u>Segmentk.</u>						
Maxima	45	64	77	50	66	78
Minima	34	44	62	39	52	60
Spannw.	4	15	27	9	15	21
<u>Lympho.</u>						
Maxima	26	44	58	25	36	47
Minima	18	22	51	11	24	38
Spannw.	2	10	30	1	10	24
<u>Stabk.</u>						
Maxima	1	3	9	1	5	8
Minima	0	0	1	0	1	3
Spannw.	1	3	9	1	4	7
<u>Eos.</u>						
Maxima	1	3	10	0	5	9
Minima	0	1	3	0	1	5
Spannw.	0	3	9	0	3	8

Tabelle 17: ALTERSVERTEILUNG

Medikament: Jatroneural

	F R A U E N $\leq$ 40 Jahre			F R A U E N $>$ 40 Jahre		
	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert	Kleinster Wert	Median Wert	Größter Wert
<u>Leuko.</u>						
Maxima	5000	6700	10600	6500	8600	9600
Minima	3100	4700	7000	3800	5100	6700
Spannw.	800	2000	4700	1200	2300	4500
<u>Segmentk.</u>						
Maxima	44	60	77	52	67	75
Minima	31	45	61	36	43	58
Spannw.	6	14	29	8	21	31
<u>Lympho.</u>						
Maxima	23	45	64	35	44	57
Minima	10	30	47	21	26	36
Spannw.	4	16	25	5	16	32
<u>Stabk.</u>						
Maxima	1	4	11	1	3	5
Minima	0	1	4	0	0	1
Spannw.	0	2	11	1	3	5
<u>Eos.</u>						
Maxima	1	5	13	1	6	9
Minima	0	1	4	0	1	3
Spannw.	0	3	10	0	4	7

Tabelle 18: A L T E R S V E R T E I L U N G

Medikament: Haloperidol

	F R A U E N $\leq$ 40 Jahre			F R A U E N $>$ 40 Jahre		
	Kleinsten Wert	Median Wert	Größter Wert	Kleinsten Wert	Median Wert	Größter Wert
<u>Leuko.</u>						
Maxima	6500	8400	11300	3600	7200	14400
Minima	3900	5800	10000	2800	4800	5400
Spannw.	100	1600	5400	500	4600	9200
<u>Segmentk.</u>						
Maxima	49	66	74	52	61	79
Minima	30	48	55	35	50	60
Spannw.	2	17	26	2	8	26
<u>Lympho.</u>						
Maxima	30	40	57	28	41	54
Minima	15	27	42	12	29	39
Spannw.	5	15	22	7	10	30
<u>Stabk.</u>						
Maxima	0	3	8	0	3	5
Minima	0	1	4	0	1	2
Spannw.	0	3	7	0	3	5
<u>Eos.</u>						
Maxima	1	4	11	0	4	11
Minima	0	1	5	0	1	5
Spannw.	1	3	7	0	4	9

Tabelle 19: Auswertung der W I L C O X O N - Tests

Die 1. Blutbilder der Patienten gegen
alle Blutbilder der Kontrollgruppe

<u>M ä n n e r $\leq$ 40 Jahre</u> <u>Leuko.</u> $1 \% x > y$ <u>Segmentk.</u> $1 \% x < y$ <u>Lympho.</u> $1 \% x > y$	<u>M ä n n e r $>$ 40 Jahre</u> <u>Leuko.</u> $\emptyset$ <u>Segmentk.</u> $\emptyset$ <u>Lympho.</u> $\emptyset$
<u>F r a u e n $\leq$ 40 Jahre</u> <u>Leuko.</u> $1 \% x > y$ <u>Segmentk.</u> $1 \% x < y$ <u>Lympho.</u> $1 \% x > y$	<u>F r a u e n $>$ 40 Jahre</u> <u>Leuko.</u> $2 \% x > y$ <u>Segmentk.</u> $2 \% x < y$ <u>Lympho.</u> $1 \% x > y$

x = Kontrollgruppe

y = Patienten

Tabelle 20: Auswertung der W I L C O X O N - Tests

Medikament: T A X I L A N

M ä n n e r ≤ 40 Jahre

Leuko.

Maxima Ø

Minima 2 % x > y

Spannw. Ø

Segmentk.

Maxima Ø

Minima Ø

Spannw. Ø

Lympho.

Maxima Ø

Minima Ø

Spannw. Ø

M ä n n e r > 40 Jahre

Leuko.

Maxima N

Minima i

Spannw. c

Segmentk.

Maxima h

Minima t

Spannw. a

Lympho.

Maxima u

Minima s

Spannw. g

h
t
a
u
s
g
e
w
e
r
t
e
t
.
N
u
r
3
P
a
t
i
e
n
t
e
n

Tabelle 21: Auswertung der W I L C O X O N - Tests

Medikament: T O F R A N I L

M ä n n e r $\leq$ 40 Jahre

Leuko.

Maxima $\emptyset$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Segmentk.

Maxima $\emptyset$

Minima 5 % $x < y$

Spannw. $\emptyset$

Lympho.

Maxima 2 % $x > y$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

M ä n n e r $>$ 40 Jahre

Leuko.

Maxima $\emptyset$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Segmentk.

Maxima 2 % $x < y$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Lympho.

Maxima $\emptyset$

Minima 1 % $x > y$

Spannw. $\emptyset$

Tabelle 22: Auswertung der W I L C O X O N - Tests

Medikament: J A T R O N E U R A L

M ä n n e r $\leq$ 40 Jahre

Leuko.

Maxima $\emptyset$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Segmentk.

Maxima $\emptyset$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Lympho.

Maxima 5 % $x > y$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

M ä n n e r $>$ 40 Jahre

Leuko.

Maxima

Minima

Spannw.

Segmentk.

Maxima

Minima

Spannw.

Lympho.

Maxima

Minima

Spannw.

N
i
c
h
t

a
u
s
g
e
w
e
r
t
e
t
.
N
u
r

2

P
a
t
i
e
n
t
e
n

Tabelle 23: Auswertung der W I L C O X O N - Tests

Medikament: H A L O P E R I D O L

M ä n n e r $\leq$ 40 Jahre

Leuko.

Maxima $\emptyset$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Segmentk.

Maxima 5 % $x < y$

Minima 5 % $x > y$

Spannw. $\emptyset$

Lympho.

Maxima 1 % $x > y$

Minima 1 % $x > y$

Spannw. 5 % $x < y$

M ä n n e r $>$ 40 Jahre

Leuko.

Maxima 1 % $x < y$

Minima 1 % $x > y$

Spannw. 1 % $x < y$

Segmentk.

Maxima 1 % $x < y$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Lympho.

Maxima $\emptyset$

Minima 1 % $x > y$

Spannw. 1 % $x < y$

Tabelle 24: Auswertung der W I L C O X O N - Tests

Medikament: T A X I L A N

F r a u e n $\leq$ 40 Jahre

Leuko.

Maxima $\emptyset$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Segmentk.

Maxima $\emptyset$

Minima 5 % $x < y$

Spannw. $\emptyset$

Lympho.

Maxima 1 % $x > y$

Minima $\emptyset$

Spannw. 1 % $x > y$

F r a u e n $>$ 40 Jahre

Leuko.

Maxima $\emptyset$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Segmentk.

Maxima $\emptyset$

Minima 1 % $x < y$

Spannw. 2 % $x < y$

Lympho.

Maxima $\emptyset$

Minima $\emptyset$

Spannw. 5 % $x > y$

Tabelle 25: Auswertung der W I L C O X O N - Tests

Medikament: T O F R A N I L

F r a u e n $\leq$ 40 Jahre

Leuko.

Maxima $\emptyset$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Segmentk.

Maxima $\emptyset$

Minima 5 % $x < y$

Spannw. $\emptyset$

Lympho.

Maxima 1 % $x > y$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

F r a u e n $>$ 40 Jahre

Leuko.

Maxima $\emptyset$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Segmentk.

Maxima $\emptyset$

Minima 5 % $x < y$

Spannw. $\emptyset$

Lympho.

Maxima 5 % $x > y$

Minima 5 % $x > y$

Spannw. $\emptyset$

Tabelle 26: Auswertung der W I L C O X O N - Tests

Medikament: J A T R O N E U R A L

F r a u e n $\leq$ 40 Jahre

Leuko.

Maxima 1 % $x > y$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Segmentk.

Maxima $\emptyset$

Minima 5 % $x < y$

Spannw. 1 % $x < y$

Lympho.

Maxima 1 % $x > y$

Minima $\emptyset$

Spannw. 1 % $x > y$

F r a u e n $>$ 40 Jahre

Leuko.

Maxima $\emptyset$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Segmentk.

Maxima $\emptyset$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Lympho.

Maxima $\emptyset$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Tabelle 27: Auswertung der W I L C O X O N - Tests

Medikament: H A L O P E R I D O L

F r a u e n $\leq$ 40 Jahre

Leuko.

Maxima $\emptyset$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Segmentk.

Maxima $\emptyset$

Minima 1 % $x < y$

Spannw. $\emptyset$

Lympho.

Maxima 1 % $x > y$

Minima $\emptyset$

Spannw. 1 % $x > y$

F r a u e n $>$ 40 Jahre

Leuko.

Maxima $\emptyset$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Segmentk.

Maxima $\emptyset$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Lympho.

Maxima $\emptyset$

Minima $\emptyset$

Spannw. $\emptyset$

Verlaufs kontrolle von 3 BB der Männer unter TAXILAN - Therapie

Pat.	Leuko.					Segm.					Lymph.				
	Spannw.	1. BB	2. BB	3. BB	Diff.	Spannw.	1. BB	2. BB	3. BB	Diff.	Spannw.	1. BB	2. BB	3. BB	Diff.
3	1900	9600	11500	— 1900	— 260	13	64	71	— 8	76	7	24	25	18	6
9	5000	9000	5900	3700	2000	12	34	30	4	42	17	55	59	42	13
4	1300	8400	7100	1300	800	—	56	56	—	56	4	35	32	31	4
18	1700	8300	8100	200	9800	13	37	50	— 13	46	7	37	35	42	5
12	2700	8000	6100	1900	5300	12	32	38	— 6	44	9	48	52	43	5
7	2900	7400	8700	— 1300	5800	12	52	63	— 11	64	11	35	29	24	11
5	2700	7400	4700	2700	900	34	53	19	34	46	7	39	71	41	2
21	2500	7100	9600	— 2500	7600	6	49	52	— 3	46	5	34	33	38	4
2	1200	6900	7800	— 900	6600	15	42	53	— 11	38	22	48	30	52	4
1	700	6800	7500	— 700	6800	17	41	58	— 17	41	11	45	34	44	1
14	3200	6700	7400	— 700	9900	10	53	62	— 9	63	11	39	33	28	11
15	2000	6700	4700	2000	6200	13	64	57	7	51	10	23	24	34	11
11	2100	6400	5400	1000	7500	6	61	56	5	55	10	27	36	37	10
24	500	6300	5800	500	6200	15	52	49	3	37	14	38	45	52	14
16	900	6300	7200	— 900	7100	6	52	52	—	58	4	43	41	45	2
13	1700	6000	6700	— 700	5000	3	55	53	2	56	3	36	38	35	1
10	2200	5500	6400	— 900	7700	16	42	51	— 9	58	17	49	41	32	17
25	1200	5400	6600	— 1200	6500	44	55	11	44	24	31	35	82	69	34
8	3200	5400	8600	— 3200	6100	12	33	45	— 12	44	47	60	41	35	25
23	1700	5100	6800	— 1700	5300	2	38	39	— 1	40	25	46	46	43	3
20	800	5000	5600	— 600	4800	14	47	48	— 1	61	15	40	31	25	15
6	600	5000	5200	— 200	5600	—	55	55	—	55	5	35	36	31	4
22	400	4900	4500	400	4800	10	56	50	6	60	16	33	42	24	9
19	600	4200	3700	500	4300	29	25	50	— 25	54	20	56	33	36	20
17	500	3800	4300	— 500	4200	2	25	53	2	54	9	36	40	31	5

Verlaufskontrolle von 3 BB der Länner unter TOFRALIL-Therapie

Pat.	Leuko.				Sperm.				Lymph.			
	Spannw	1.3.3	2.3.3	Dif.	3.3.3	Spannw	1.3.3	Dif.	Spannw	1.3.3	2.3.3	Dif.
25	1800	10600	9900	700	7500	2000	700	—	—	—	—	—
2	3500	9800	6300	3500	6800	1700	62	—	—	—	—	—
14	1500	9100	10600	—1500	10400	—	63	—	—	—	—	—
19	3400	9000	8000	1000	5600	2300	74	—	—	—	—	—
18	2300	8600	6500	2300	7300	1400	48	—	—	—	—	—
23	100	8700	8700	0	8800	—	72	—	—	—	—	—
13	1200	8600	9800	—1200	9800	—	62	—	—	—	—	—
7	500	8000	7500	500	7800	1300	67	—	—	—	—	—
10	3500	8000	6800	—1200	7500	1200	60	—	—	—	—	—
22	1600	7600	6000	1600	6100	—	67	—	—	—	—	—
11	2600	7500	10100	—2600	9300	—	42	—	—	—	—	—
9	1400	7100	7500	—400	8500	—	51	—	—	—	—	—
1	3600	6900	7300	—400	8500	—	56	—	—	—	—	—
12	1900	6800	5600	1200	4900	—	66	—	—	—	—	—
16	1500	6800	6600	200	5300	—	40	—	—	—	—	—
17	2500	6600	7800	—1200	9100	—	52	—	—	—	—	—
5	5000	6400	7400	—1000	11400	—	63	—	—	—	—	—
8	2300	5500	7100	—1600	7600	—	47	—	—	—	—	—
4	1900	5700	5800	—100	7600	—	64	—	—	—	—	—
15	600	5400	5200	200	5900	—	55	—	—	—	—	—
21	1700	5100	5900	—800	6600	—	61	—	—	—	—	—
3	2700	4800	7000	—2200	7500	—	56	—	—	—	—	—
6	1200	4800	6000	—1200	5400	—	53	—	—	—	—	—
24	3000	4800	6000	—1200	7800	—	68	—	—	—	—	—
20	2700	4300	7000	—2700	5000	—	58	—	—	—	—	—

Verlaufskontrolle von 3 BB der Männer unter JATRONEURAL - Therapie														
Pat.	Leuko.					Segm.					Lymph.			
	Spannw	125	255	Diff	355	Leukm	133	255	355	Diff	Spannw	133	255	Diff
9	8200	13800	4600	3200	10100	59	59	48	11	53	7	34	41	—
8	3200	15800	2800	2000	13000	40	43	60	—	45	25	53	28	—
10	1200	8600	9200	—	8000	60	60	46	14	48	12	27	39	—
5	3600	8200	3000	—	6700	54	54	52	2	61	7	31	34	—
6	600	7500	8000	—	7000	50	50	64	—	56	6	40	22	—
1	5600	7200	12400	—	4000	25	25	75	—	65	15	44	15	—
7	600	7200	7600	—	7600	44	44	44	0	59	13	46	39	—
4	3500	7200	10700	—	7600	54	54	43	11	49	5	35	18	—
2	2500	6500	9000	—	7200	14	64	53	11	55	9	32	36	—
3	2400	6100	8400	—	5700	29	77	79	—	50	27	15	17	—
11	1700	5500	5800	—	4700	15	51	37	14	52	1	38	34	—
12	1300	5500	7400	—	6700	45	54	48	6	38	16	33	32	—

Verlaufs kontrolle von 3BB der Männer unter HALOPERIDOL - Therapie

Pat.	Leuko.					segm.					Lymph.				
	Spannw.	1BB	2BB	Diff.	3BB	Diff.	Spannw.	1BB	2BB	Diff.	Spannw.	1BB	2BB	Diff.	Diff.
23	9200	16400	16400	0	7200	3200	24	88	77	11	21	14	15	4	14
17	7800	13100	5300	7800	7000	6100	23	82	64	18	29	33	27	17	33
12	5500	12200	9700	2500	6700	5500	12	65	53	12	5	15	37	15	6
1	5200	11900	7000	4900	6800	5400	27	72	45	27	16	16	34	16	16
20	3900	10700	6400	4300	8400	2300	11	65	57	8	11	13	29	9	13
8	1500	9800	9900	900	10500	1500	22	53	36	17	58	27	48	15	11
24	2200	7700	7500	200	9700	2000	15	55	54	1	69	19	26	6	19
19	400	7700	8000	300	7600	100	29	28	57	29	48	38	20	38	29
13	6400	7700	6000	1700	12400	4700	23	30	39	9	29	31	53	21	31
16	2800	7600	6500	1000	4800	2600	31	79	48	31	55	27	32	27	27
3	2500	7600	5700	2500	5400	2200	11	69	68	1	58	9	24	2	7
11	1500	7300	6100	1200	7600	300	9	66	53	7	68	10	24	9	4
6	4700	7100	6000	1400	10700	3600	10	41	46	5	51	9	31	2	10
4	5800	7000	7900	900	12800	5800	17	54	63	6	10	16	43	9	16
2	1600	6800	8400	1600	7000	200	8	61	67	9	17	17	25	17	12
18	4600	6400	11000	4600	6400	0	24	48	72	6	69	15	37	15	4
21	900	6300	5900	400	5400	900	8	46	54	8	49	11	22	10	4
10	1000	6200	7200	1000	6500	300	23	30	53	23	41	19	32	19	11
7	900	6000	5600	200	5100	900	4	52	52	0	48	5	38	3	8
5	6400	5700	12100	6400	8000	2300	7	55	62	7	61	11	26	11	2
14	6600	5500	12100	6600	10100	4600	9	51	60	9	59	17	22	17	9
9	900	5300	6200	900	6000	700	19	34	32	2	51	22	59	0	5
15	4600	5400	8200	3100	9700	4600	29	76	47	29	66	29	47	29	22
22	2800	5000	7800	2800	5300	300	22	33	44	11	55	13	42	6	9
25	7000	4900	10000	5700	11900	7000	28	65	55	10	37	14	34	4	14

Verlaufs-kontrolle von 3 B B der Frauen unter TAXILAN - Therapie

Pat.	Leuko.				Segm.				Lymph.			
	Spannw.	183	252	353	Spannw.	183	252	354	Spannw.	183	253	Diff.
17	7300	14700	7400	7300	8100	6600	56	18	46	28	25	14
4	4000	10500	8300	2200	42300	-1500	49	3	69	-12	26	-14
2	4400	10300	7200	3100	5900	4400	53	25	58	20	40	-24
9	3300	9200	8700	500	12000	-2800	60	3	76	-13	8	-5
20	3900	8800	5600	3200	4900	3900	62	-3	55	4	31	-1
3	4800	8800	12200	-3400	7400	1400	72	-16	50	6	25	6
14	1600	8600	7500	1100	7000	1600	49	9	60	-2	31	-5
19	1200	7500	6300	1200	6300	1200	67	-5	52	10	37	4
25	200	7000	6800	200	6200	200	68	2	47	-19	29	0
23	1200	7000	6000	1000	5900	1200	53	8	64	-3	36	6
22	3400	6500	10200	-3400	10000	-3200	72	-14	66	-8	19	-12
10	1100	6800	7500	-700	6400	400	43	22	46	19	26	-26
7	300	6700	6500	200	6400	300	37	0	46	9	55	-4
1	1100	6600	7700	-190	6700	-100	60	5	52	14	25	-4
16	1900	6400	6700	300	6000	-1600	51	16	62	5	40	-19
6	1700	6200	4500	1700	5700	500	63	10	55	-13	21	-7
5	1700	5800	7500	-1700	6700	-500	68	-22	63	-22	42	16
18	1700	5400	6000	-1700	6700	-1000	38	15	44	-16	34	-16
11	300	5700	4900	200	4300	800	32	25	54	14	23	-34
12	4800	5000	6500	-1500	5200	-4000	54	-3	45	6	29	5
24	2500	4900	7200	-2300	4700	200	59	-3	57	-6	21	-1
13	2000	4900	6500	-2000	6800	-1900	50	5	52	-8	36	-3
21	2200	4600	4700	-790	6500	-2200	37	0	56	-13	47	-4
15	300	4600	3900	-160	3700	300	52	3	25	20	34	0
8	2000	5000	5800	-2000	4500	-700	55	-10	53	-5	28	-12
							40				46	

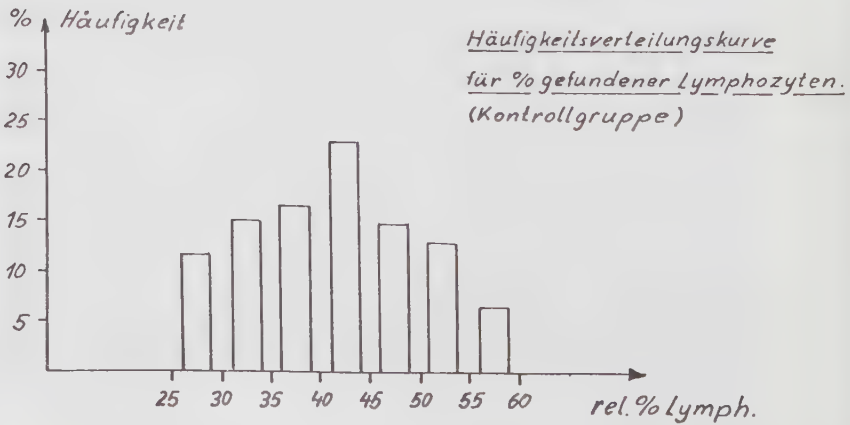
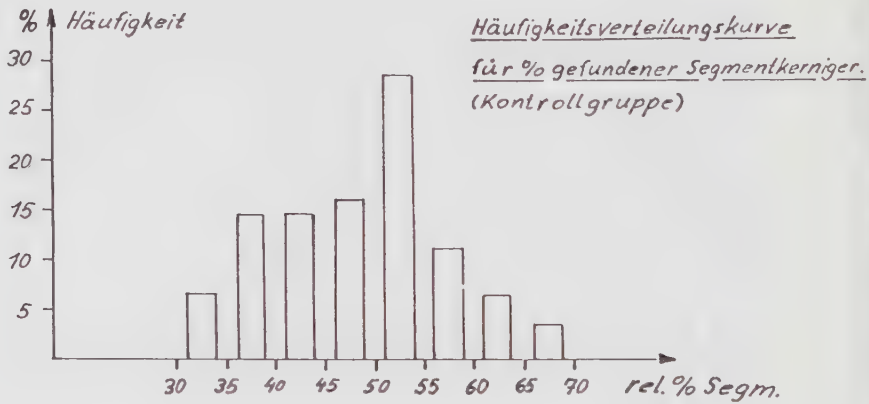
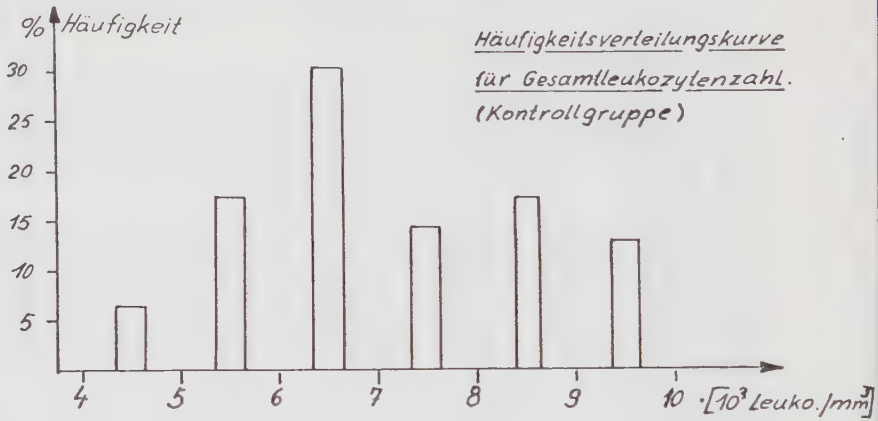
Verlaufs kontrolle von 3 BB der Frauen unter IOFRANIL-Therapie

Pat. Nr.	Leuko.				segm.				Lymph.			
	Spannw	4578	5578	6578	77	88	99	100	Spannw	4578	5578	Diff
2	2300	9800	12400	2300	15	77	9	62	7	19	21	2
6	4100	9500	13600	4400	22	44	22	53	30	52	22	30
18	1600	8200	6600	1600	12	65	6	74	8	25	23	2
1	1100	7900	6800	1100	15	55	15	50	5	38	43	5
14	2000	7600	7300	2000	15	55	25	52	21	39	18	21
10	3600	7800	7400	400	9	60	1	69	9	32	23	9
4	600	7800	8200	400	27	37	64	53	29	50	21	29
16	3100	7700	4600	9400	15	48	12	45	20	41	37	4
12	1700	7800	7200	1700	15	57	53	64	7	28	38	12
3	1000	7500	6500	1000	19	59	4	78	19	34	35	1
8	1400	6500	7200	1400	19	45	3	34	17	52	58	6
24	600	6300	5800	600	19	50	48	41	24	34	35	1
21	1700	6400	5000	1700	15	55	39	57	9	37	28	9
17	2300	6200	7400	2300	15	42	63	50	17	45	28	17
15	400	5800	5800	400	19	46	60	41	20	44	24	20
22	1600	5700	5400	1600	19	42	45	41	10	44	34	10
23	900	5200	6000	900	9	56	60	51	1	28	27	1
13	3800	5700	5600	3800	15	50	52	55	38	38	40	2
9	800	4800	7400	800	15	66	69	62	9	31	22	9
20	3000	4800	4800	3000	19	71	57	61	5	26	30	4
19	1200	4500	4400	1200	14	71	60	65	3	24	26	4
14	1500	4200	3700	500	16	43	47	59	15	41	33	2
5	1500	3900	5400	1500	21	60	45	47	15	41	33	8
7	1300	3600	4400	800	18	60	45	66	24	31	45	14
25	4500	9300	10700	1400	20	52	71	53	11	30	20	10
							70	50	2	26	24	2

Verlaufs kontrolle von 3 BB der Frauen unter JATRONEURAL - Therapie

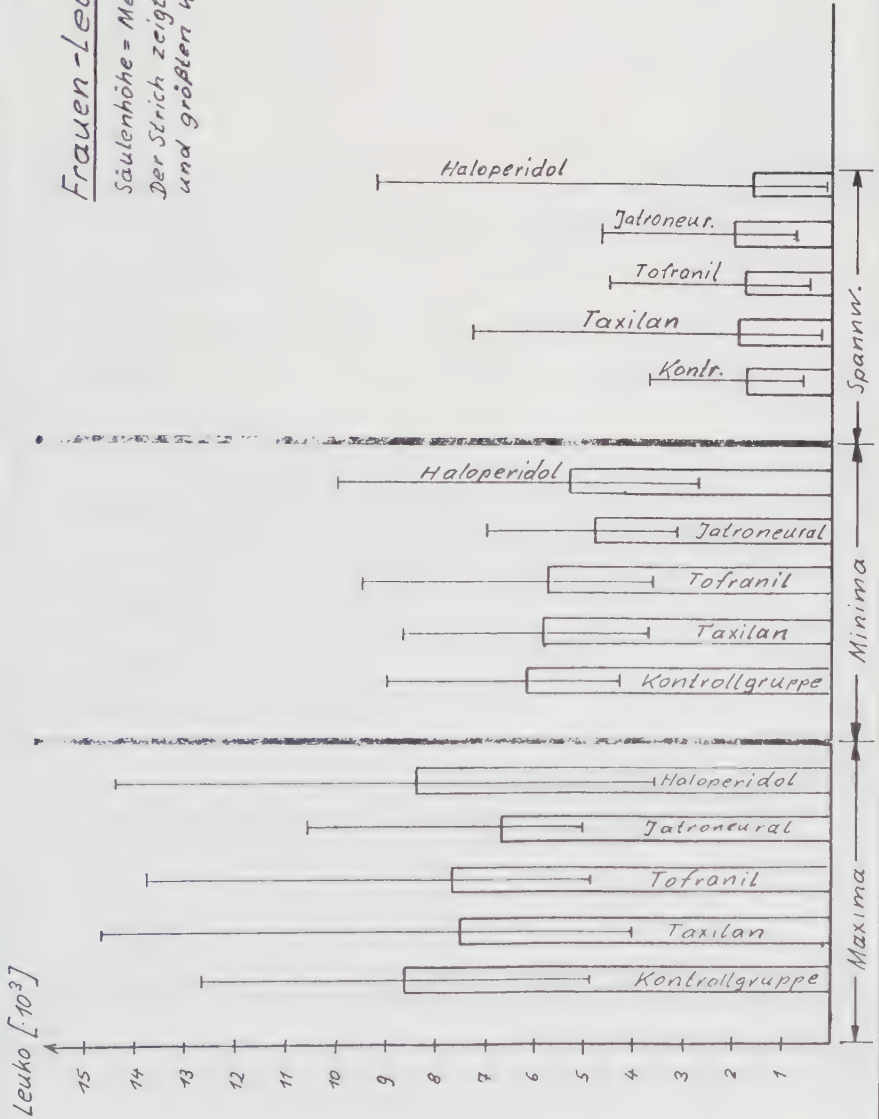
Pat. Nr.	Leuko.				Segm.				Lymph.			
	Spannw	133	233	Diff.	Spannw	133	Diff.	333	Spannw	133	Diff.	333
12	4500	9200	6200	4500	10	47	42	5	12	40	47	35
13	4700	9100	5900	10600	19	68	61	7	5	22	18	23
16	1200	8200	8200	7000	15	52	37	15	16	47	57	41
25	3100	7600	4500	4700	25	77	52	25	19	14	33	19
14	800	7500	7000	7800	8	62	54	8	8	18	26	22
22	1800	7400	6700	8500	26	50	43	7	18	41	44	26
18	2400	7200	4800	5700	23	73	62	11	25	10	50	35
8	4500	6900	5700	9600	31	67	36	31	32	25	57	36
20	2700	6700	4600	4000	9	67	60	7	12	18	30	23
23	2200	6600	8800	7400	12	32	38	6	6	53	50	47
4	1200	6500	5300	6300	21	63	48	15	16	27	39	43
11	1300	6400	4800	5100	19	58	65	7	21	25	27	46
3	1300	6100	4800	5200	22	72	51	21	22	21	38	45
7	2100	6100	4000	5900	18	63	45	18	20	26	46	43
9	3400	6100	8600	5500	17	75	62	13	14	21	35	31
21	1900	5500	4700	6600	15	31	46	15	22	64	42	47
2	1900	5500	4700	6600	15	31	46	15	22	64	42	47
1	1300	5400	6700	5900	10	37	47	10	20	53	33	46
5	1100	5200	4700	4500	9	41	50	9	4	38	36	40
6	1100	5000	4200	5300	14	64	50	14	9	30	36	39
24	3800	4300	8700	6500	29	59	72	13	24	36	22	46
17	2900	4300	4900	7200	14	43	46	3	8	50	47	55
19	2300	3800	6100	4600	8	52	57	5	5	41	36	37
10	1900	3700	5000	4500	6	52	46	6	1	42	35	37
15	2000	3500	3100	5100	6	56	57	1	21	28	41	49

Verlaufs kontrolle von 3 BB der Frauen unter HALOPERIDOL-Therapie															
Pat.	Leuko.					Segm.					Lymph.				
	Spannw	1 BB	2 BB	T.H.	3 BB	Diff	Spannw	1 BB	2 BB	3 BB	Diff	Spannw	1 BB	2 BB	3 BB
22	100	10100	10000	100	10000	100	19	74	63	11	55	15	15	23	8
1	500	8500	8000	500	8200	300	18	51	54	-3	69	8	33	40	7
12	800	8400	8300	100	7600	800	17	41	50	-9	58	12	47	39	8
3	1400	8400	7000	1400	7100	1300	22	52	30	22	38	14	42	57	-15
25	2200	8000	6900	1100	9100	-1100	17	67	70	-3	53	15	19	15	4
14	1600	7300	7000	300	5700	-1600	9	44	53	-9	49	16	44	29	15
19	4200	7100	11300	-4200	7800	-700	20	56	68	-12	48	15	31	27	4
11	1600	6700	5200	1500	5100	-1600	24	65	65	0	41	18	29	28	4
13	2600	6500	4900	1600	3900	2600	19	66	47	19	50	12	27	35	8
23	800	5800	5900	-100	6600	-800	2	49	47	2	47	5	39	44	5
6	1000	5800	6800	-1000	6700	-900	14	60	50	10	46	16	22	33	11
5	1200	5800	6100	-300	7000	-1200	12	67	62	5	55	13	22	32	-10
7	2900	5500	8400	-2900	6600	-1100	12	55	67	-12	55	9	33	26	7
4	1100	5400	4700	700	4300	1100	8	48	48	0	56	10	31	41	-5
2	500	5400	5400	0	5900	-500	6	53	59	-6	54	6	40	35	34
17	9200	5200	14400	-9200	6200	-1000	2	50	52	-2	52	11	35	41	-6
10	4500	5200	5800	-600	9700	-4500	26	50	36	14	62	9	36	41	-5
16	800	5200	4400	800	4400	800	7	63	63	0	56	7	31	28	3
20	5200	5000	4500	500	9700	-4700	20	53	49	4	69	7	30	30	0
8	4100	4900	7000	-2100	9000	-4100	22	35	40	-5	57	5	54	41	13
15	5400	4800	10200	-5400	7200	-2400	15	58	48	10	63	15	34	44	-10
9	3800	4700	4900	-200	8500	-3800	5	49	54	-5	52	6	45	41	4
24	2200	4300	6500	-2200	6500	-200	26	36	59	-23	62	24	52	28	24
21	4000	3700	7700	-4000	6400	-2700	26	53	79	-26	75	27	39	12	27
18	800	2800	3400	-600	3600	-200	5	60	60	0	65	7	28	25	3



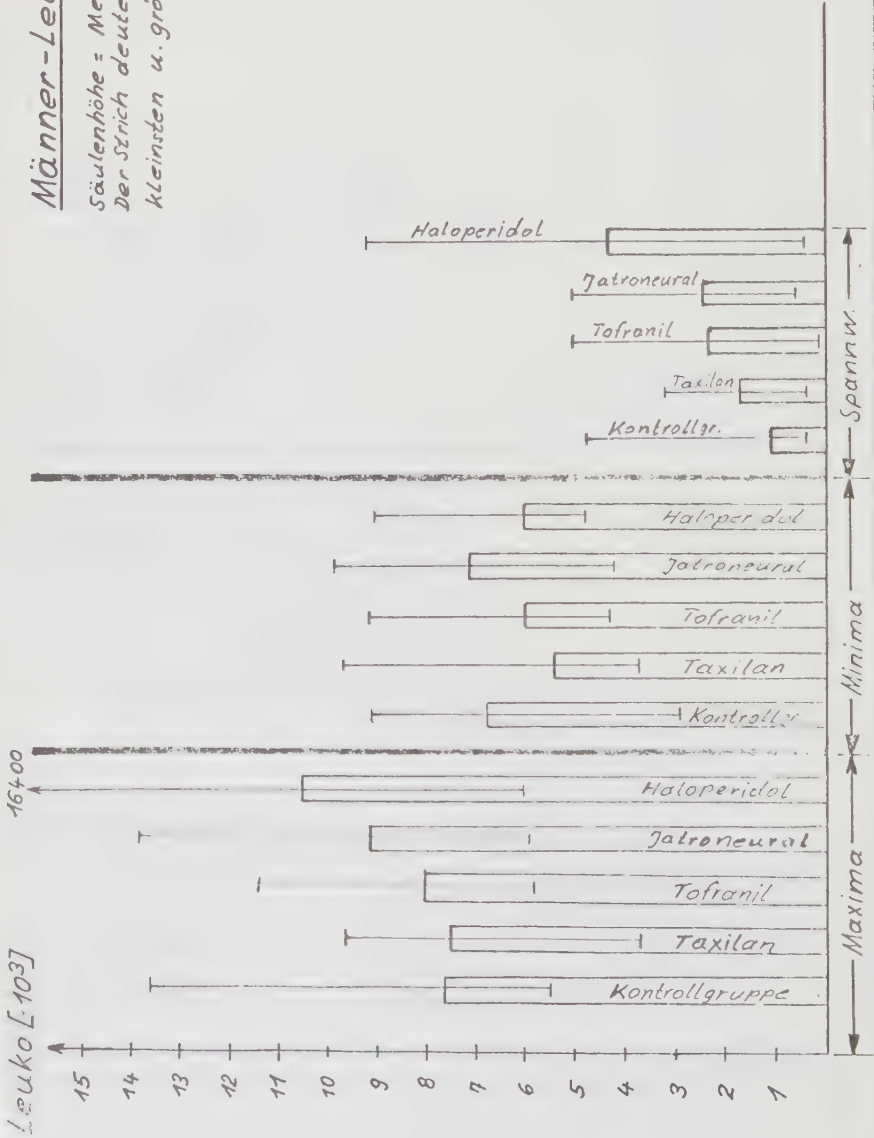
Frauen-Leuko

Säulenhöhe = Median-Wert
Der Strich zeigt den kleinsten
und größten Wert an.



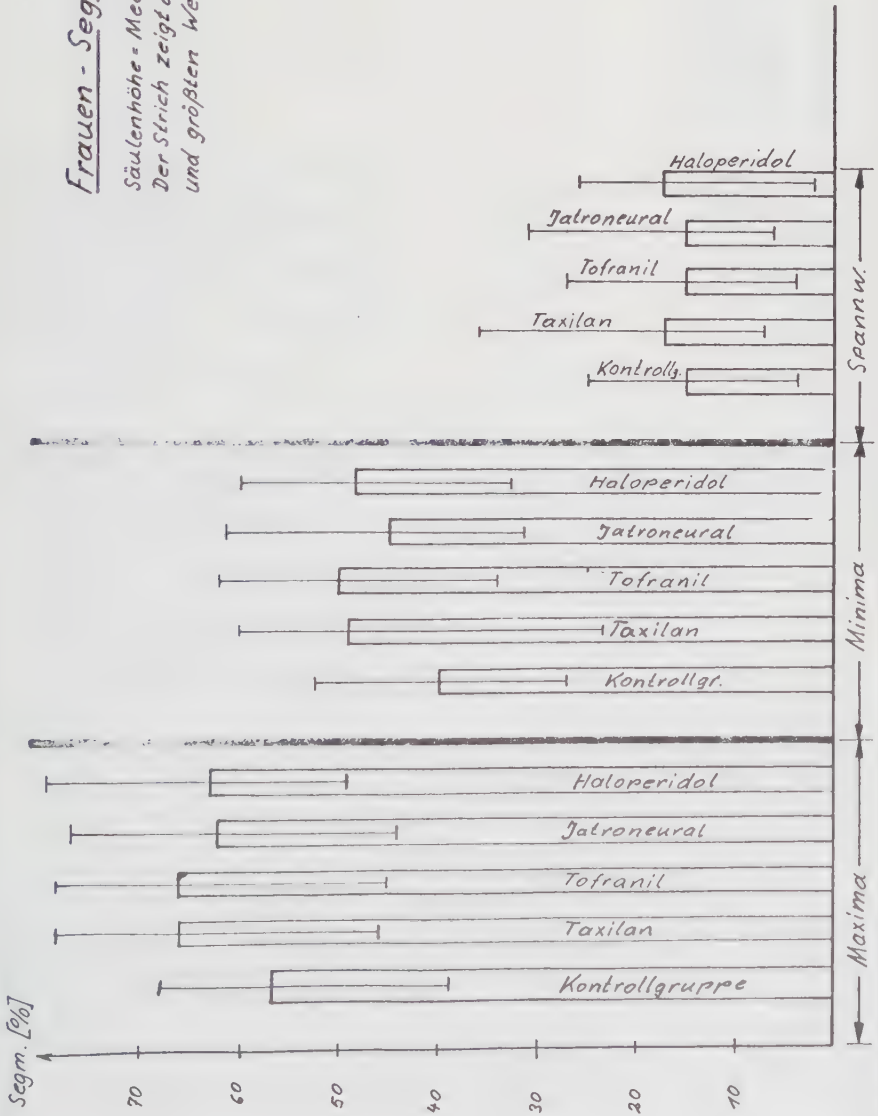
Männer-Leuko

Säulenhöhe = Median-Wert
Der Strich deutet den
kleinsten u. größten Wert an.



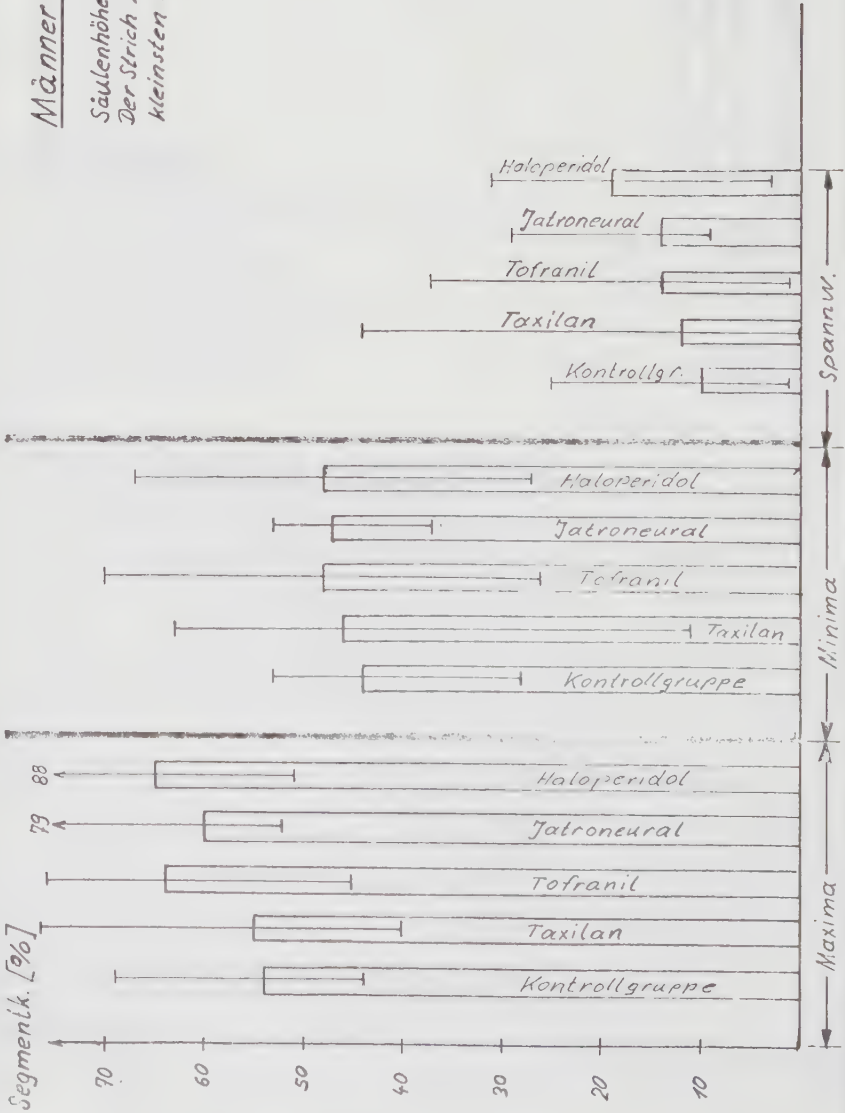
Frauen - Segmentk.

Säulenhöhe = Median-Wert
Der Strich zeigt den kleinsten
und größten Wert an.



Männer - Segmentk.

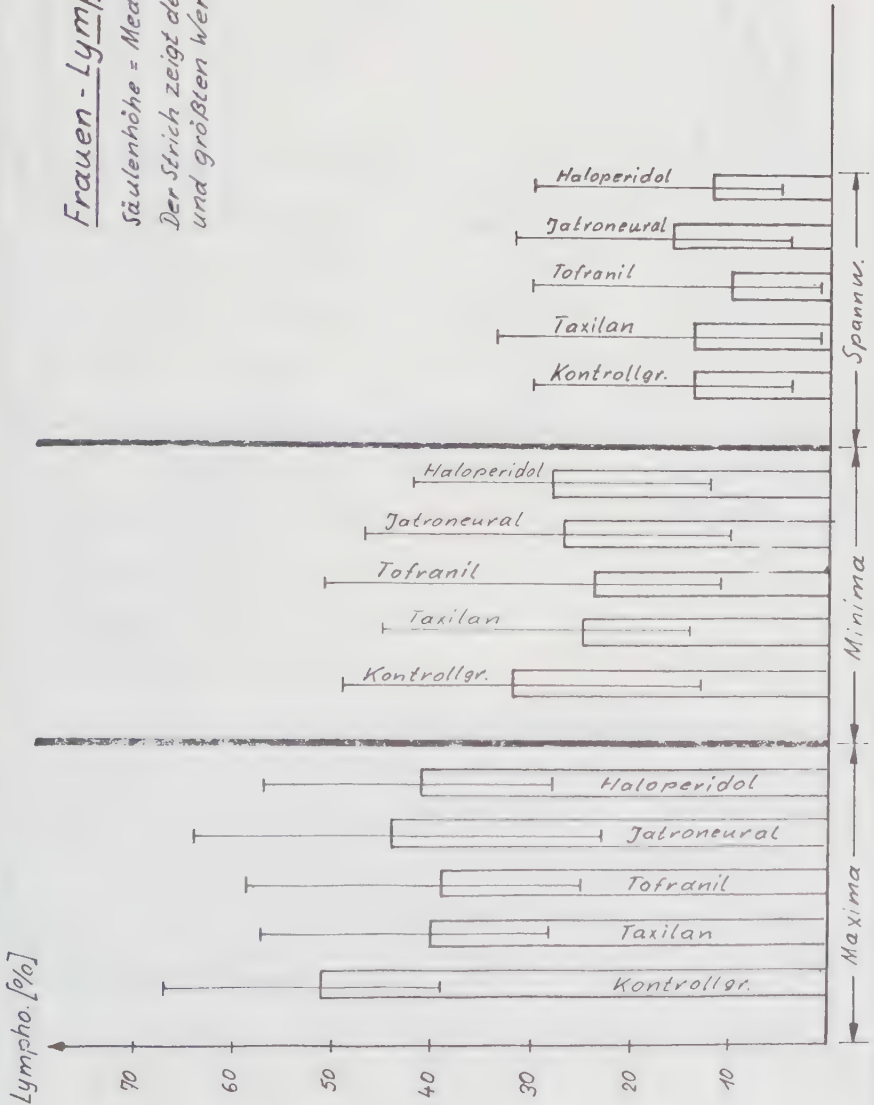
Säulenhöhe = Median-Wert
Der Strich zeigt den
kleinsten u. größten Wert an.



Frauen - Lympho.

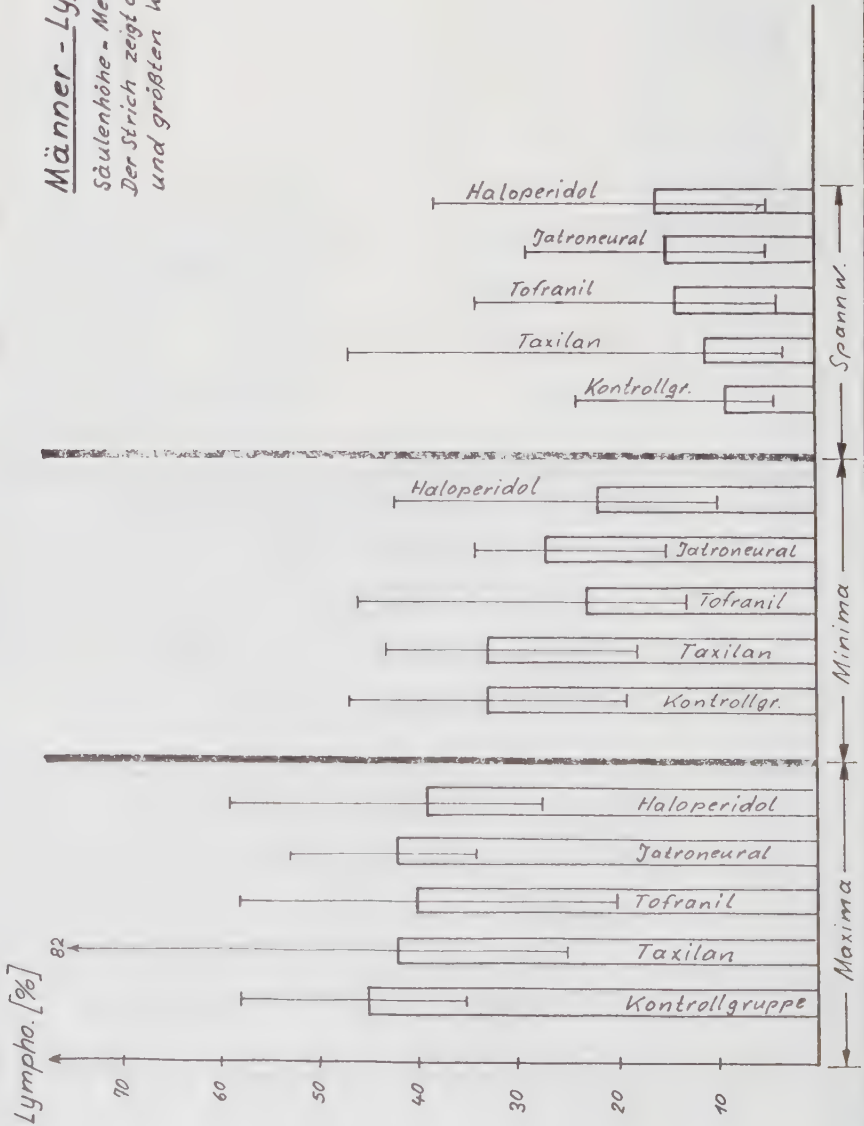
Säulenhöhe = Median-Wert

Der Strich zeigt den kleinsten und größten Wert an.



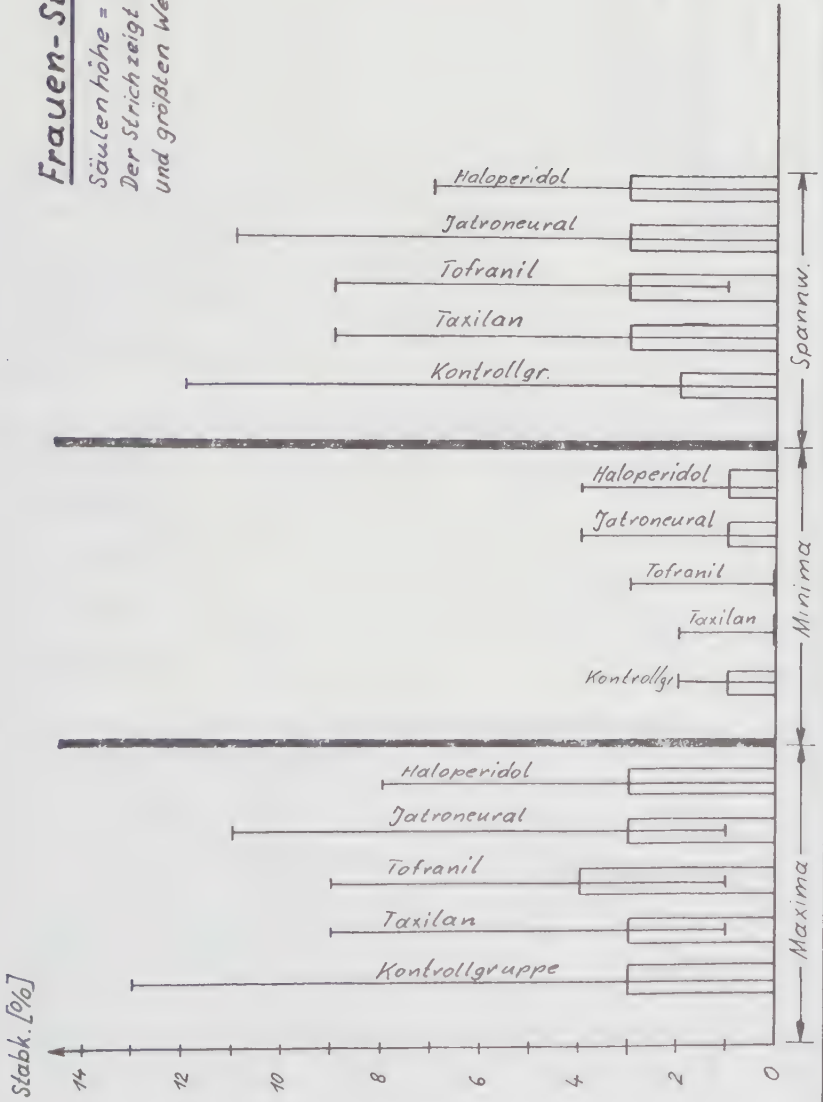
Männer - Lympho.

Säulenhöhe = Median-Wert
Der Strich zeigt den kleinsten
und größten Wert an.



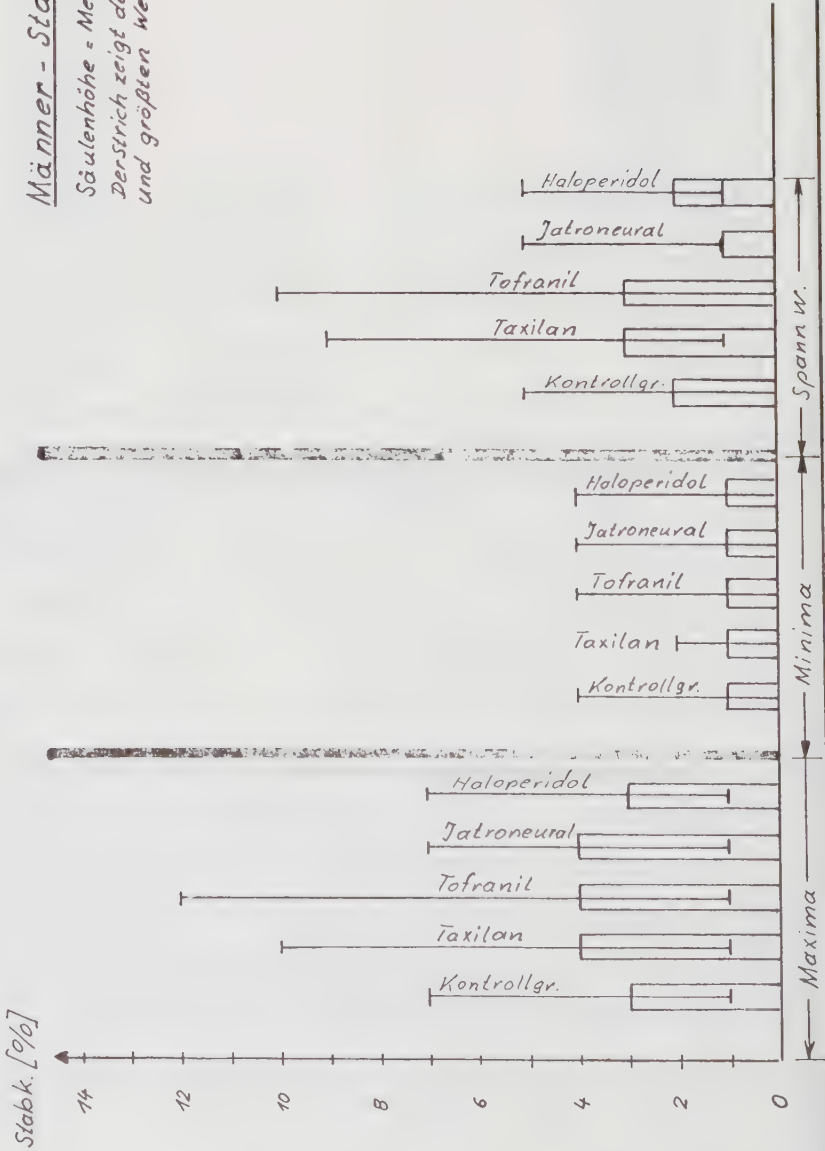
Frauen-Stabk.

Säulen höhe = Median-Wert
Der Strich zeigt den kleinsten
und größten Wert an.



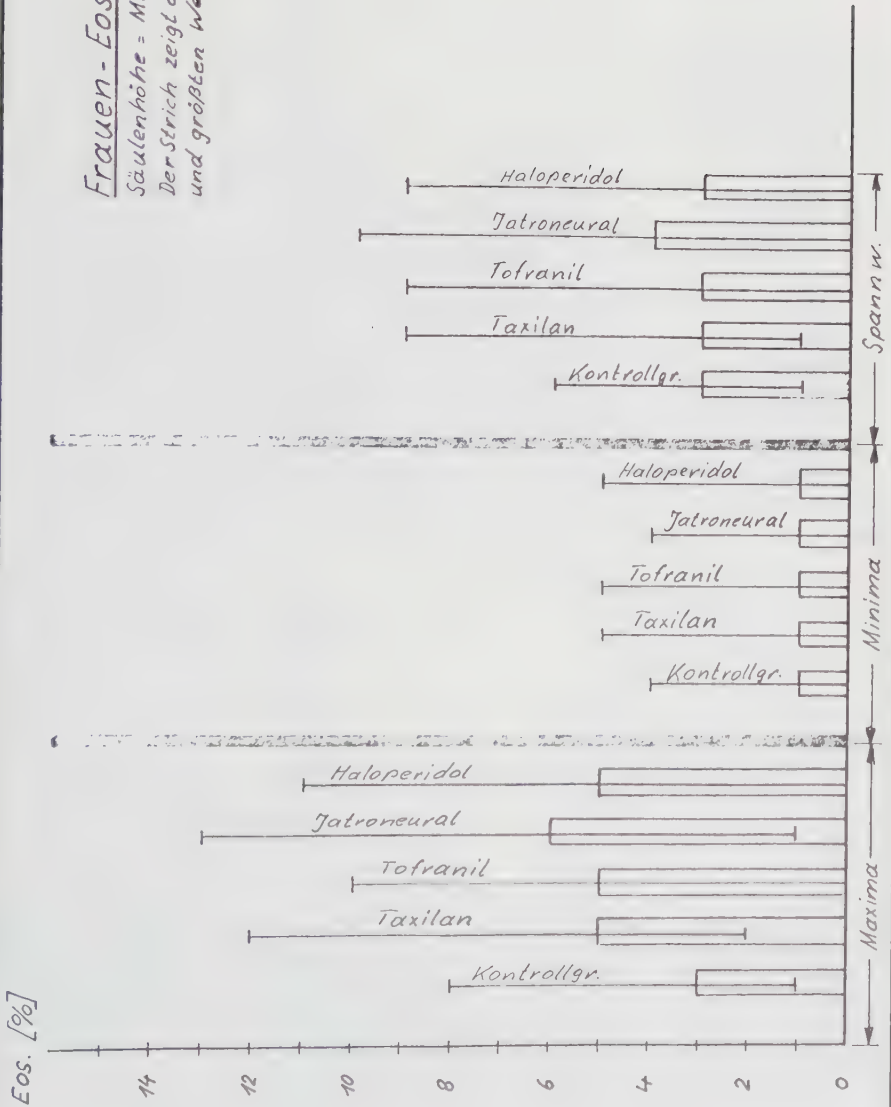
Männer - Stabk.

Säulenhöhe = Median-Wert
Der Strich zeigt den kleinsten
und größten Wert an.



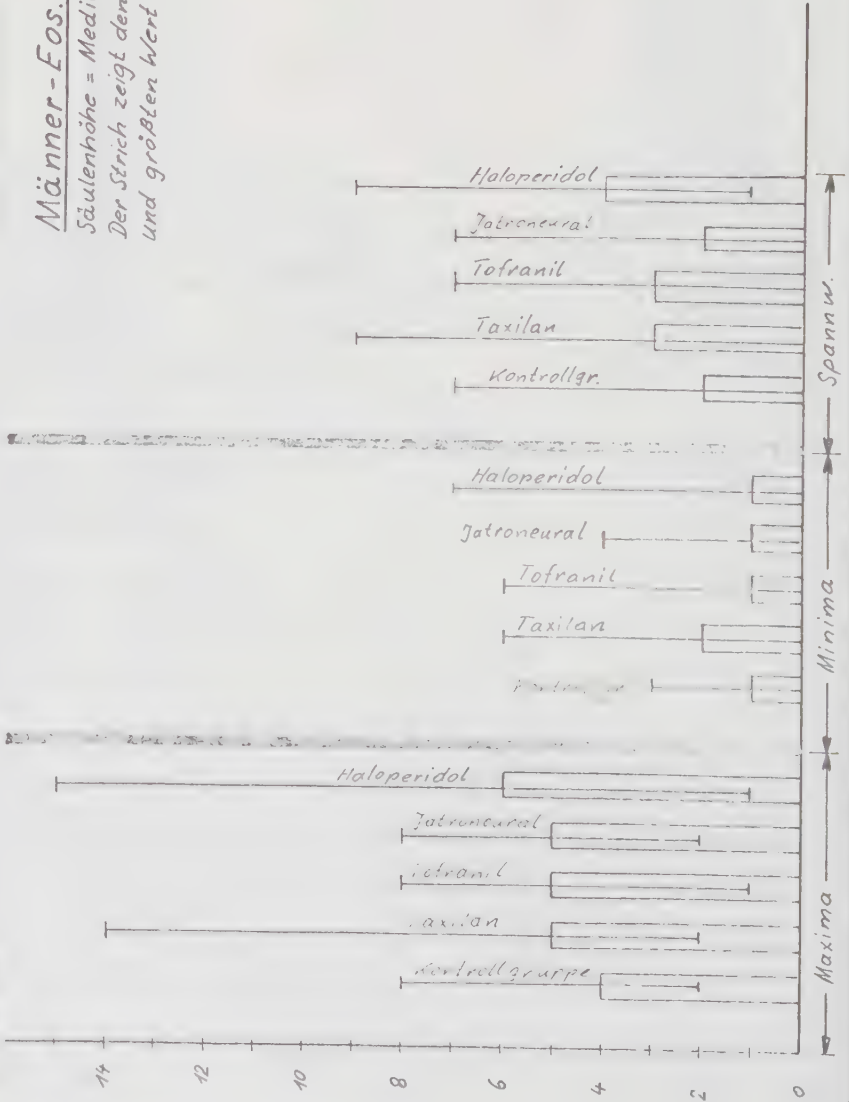
Frauen - Eos.

Säulenhöhe = Median-Wert
Der Strich zeigt den kleinsten
und größten Wert an.



Männer-Eos.

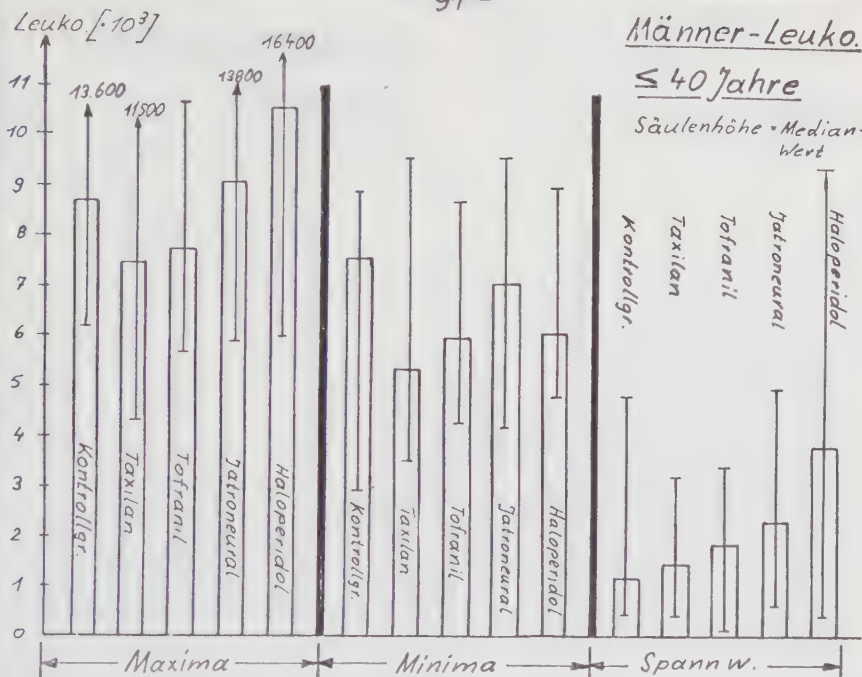
Säulenhöhe = Median-Wert
Der Strich zeigt den kleinsten
und größten Wert an.



Männer-Leuko.

≤ 40 Jahre

Säulenhöhe = Median-Wert

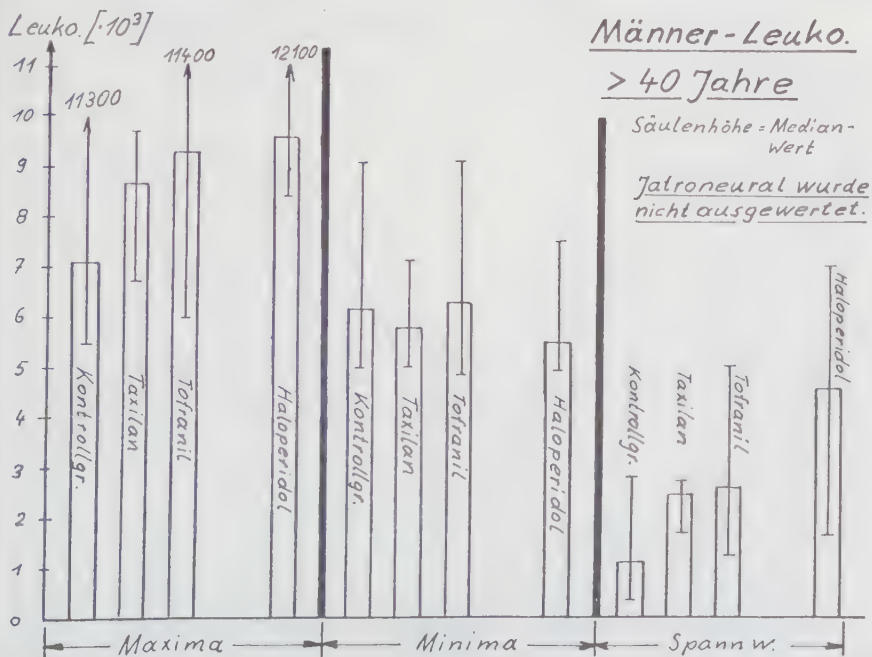


Männer-Leuko.

> 40 Jahre

Säulenhöhe = Median-Wert

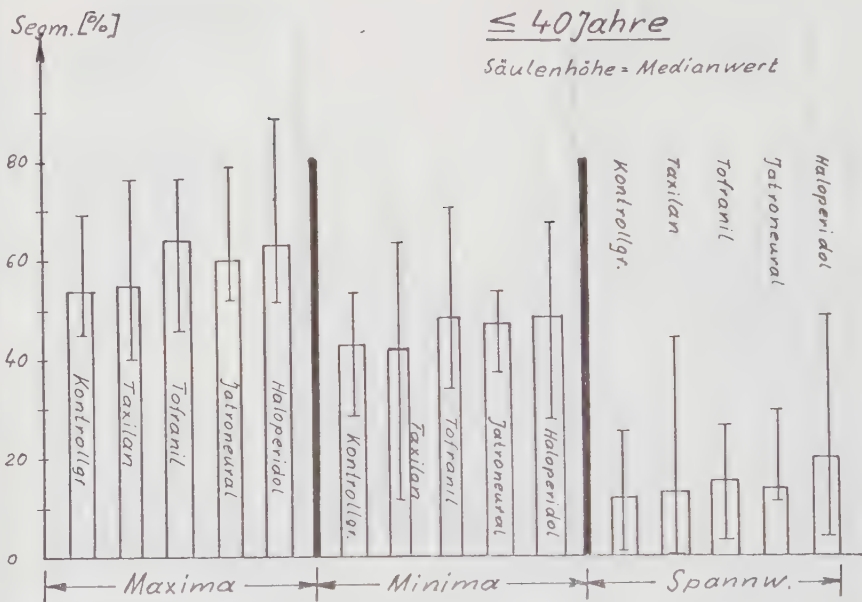
Jatroneural wurde nicht ausgewertet.



Männer - Segment k.

≤ 40 Jahre

Säulenhöhe = Medianwert

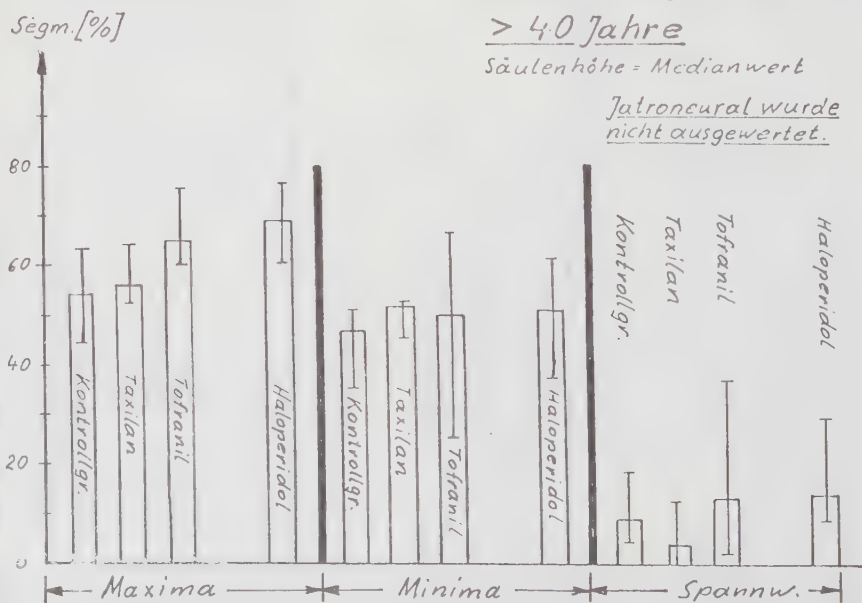


Männer - Segment k.

> 40 Jahre

Säulenhöhe = Medianwert

Jatroneural wurde nicht ausgewertet.



- 93 -

Männer-Lympho.

≤ 40 Jahre

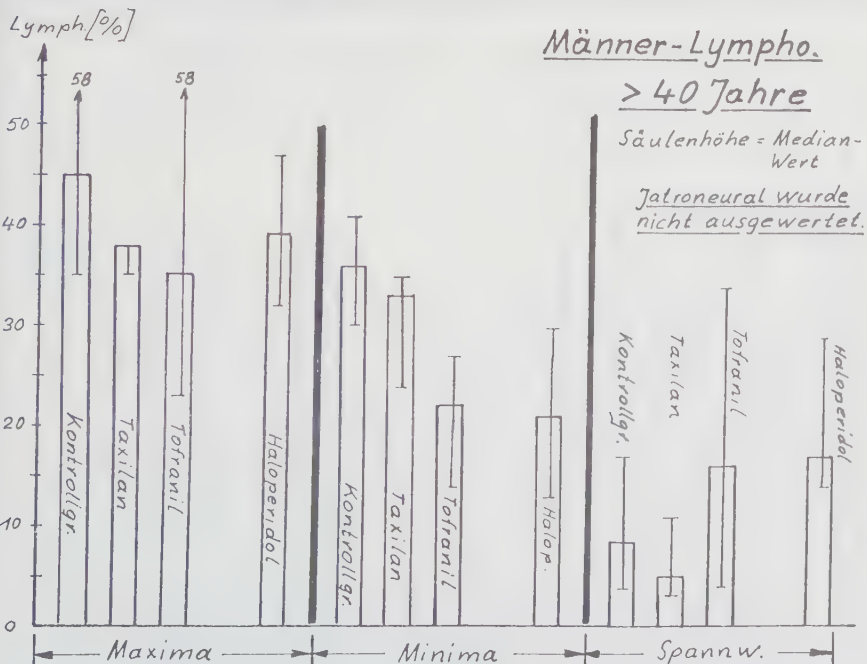
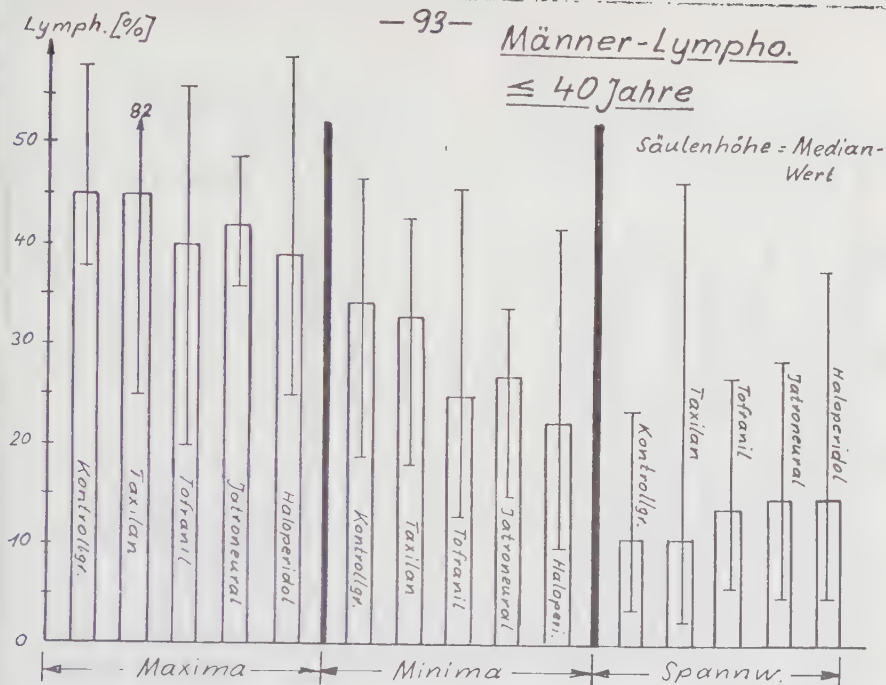


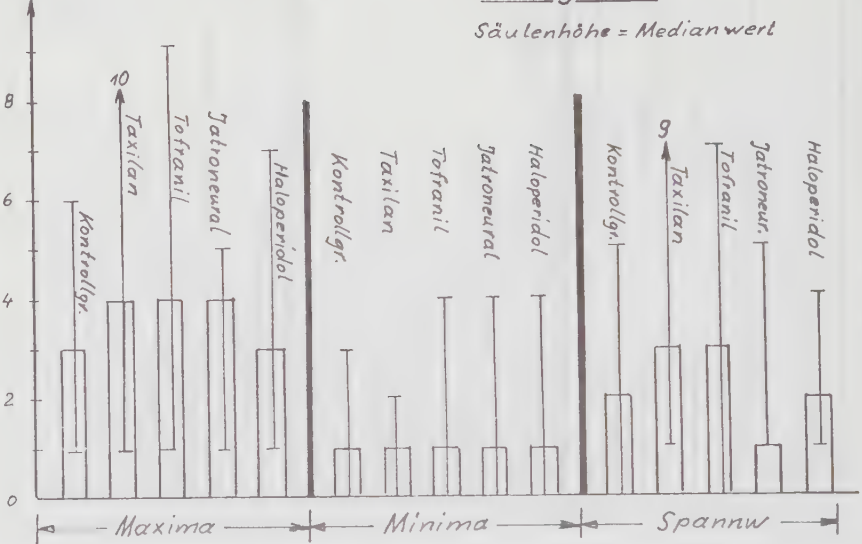
Abb. 14

Männer-Stabk.

≤ 40 Jahre

Säulenhöhe = Medianwert

Stabk. [%]

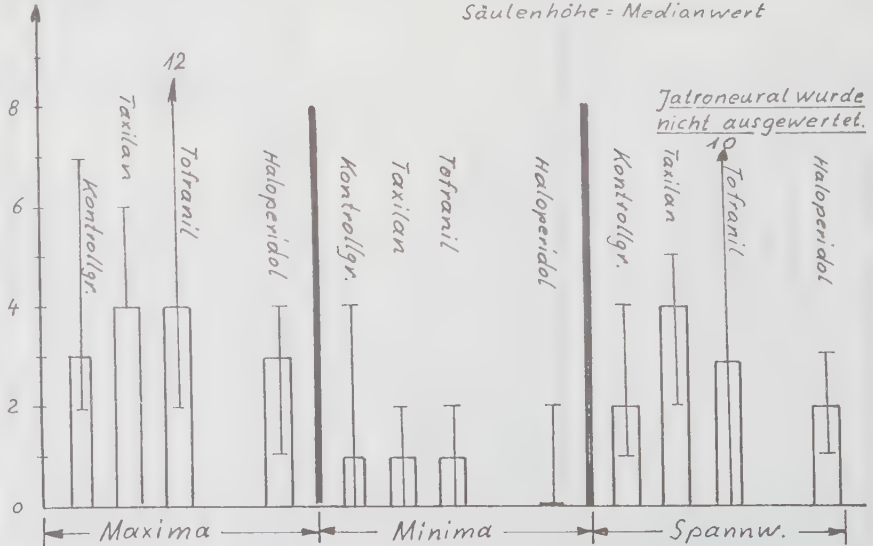


Männer-Stabk.

> 40 Jahre

Säulenhöhe = Medianwert

Stabk. [%]



Männer - Eos.

≤ 40 Jahre

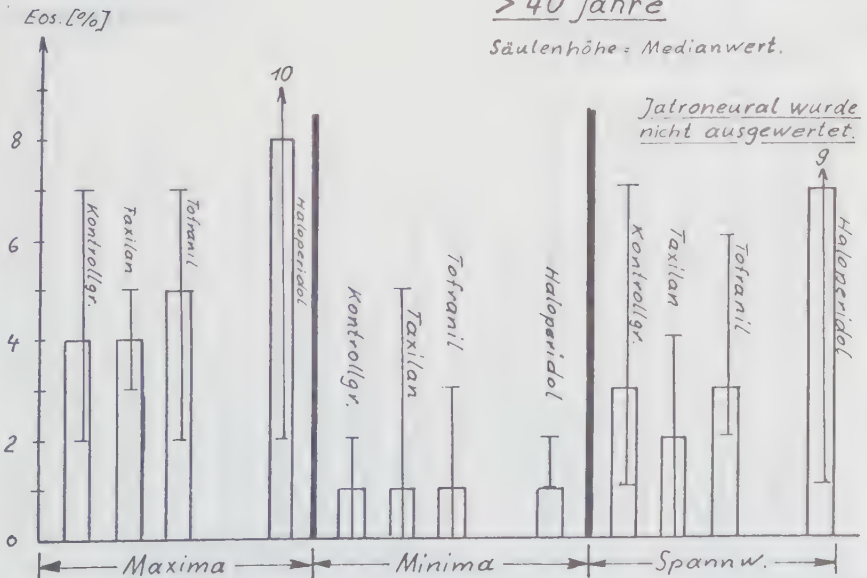
Säulenhöhe = Medianwert



Männer - Eos.

> 40 Jahre

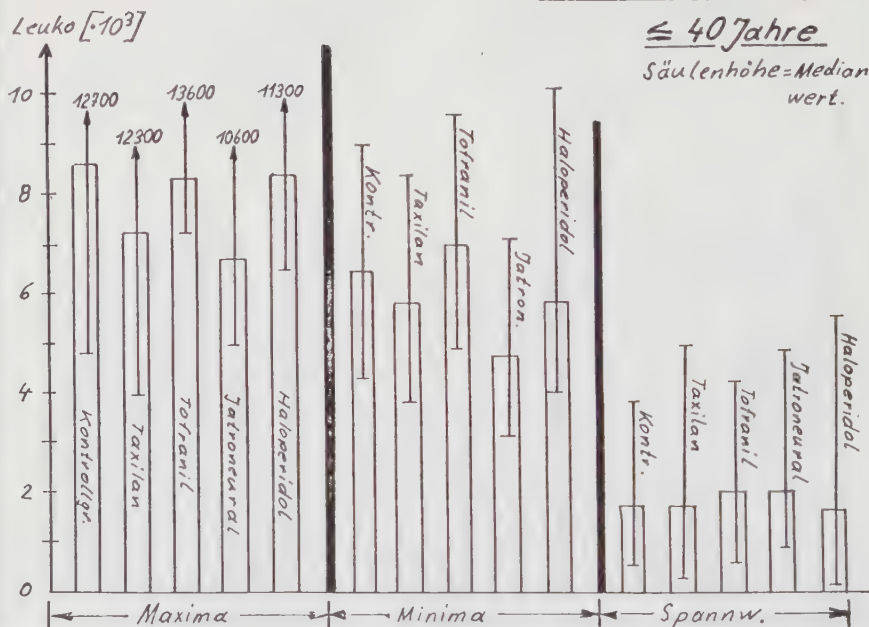
Säulenhöhe = Medianwert.



Frauen-Leuko.

≤ 40 Jahre

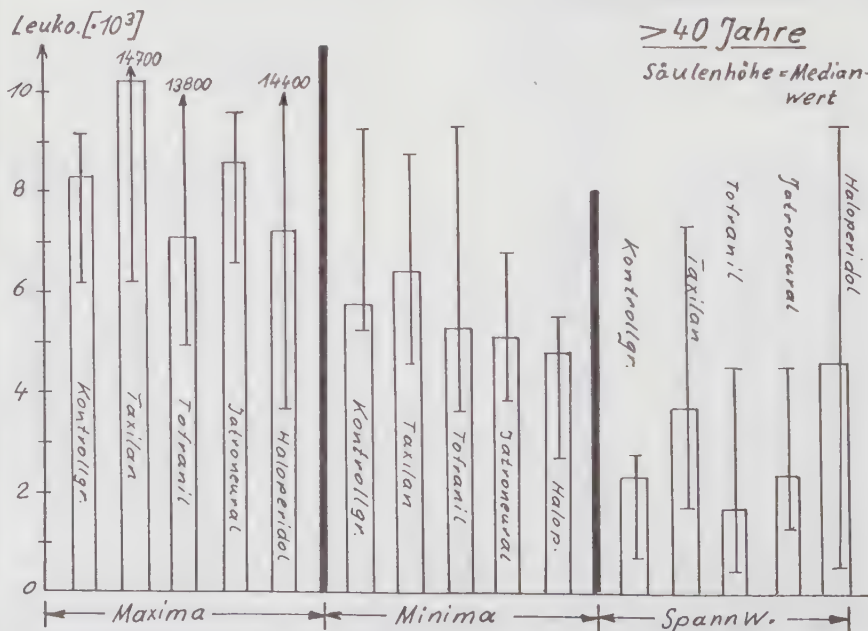
Säulenhöhe = Medianwert.



Frauen-Leuko.

> 40 Jahre

Säulenhöhe = Medianwert

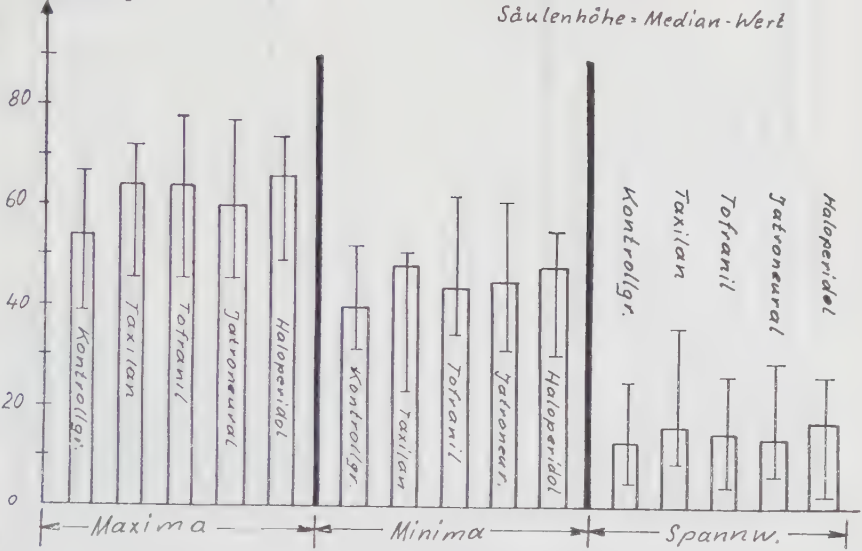


Frauen - Segmentk.

≤ 40 Jahre

Säulenhöhe = Median-Wert

Segm. [%]

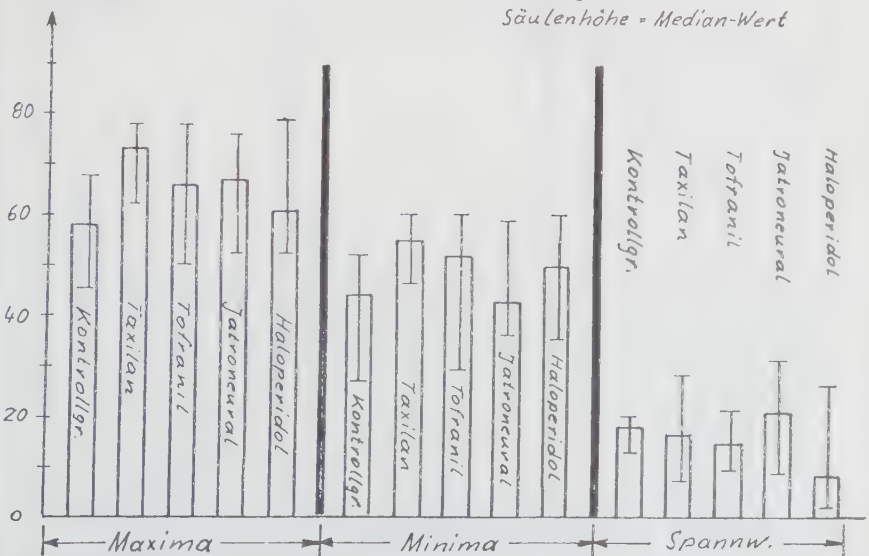


Frauen - Segmentk.

> 40 Jahre

Säulenhöhe = Median-Wert

Segm [%]



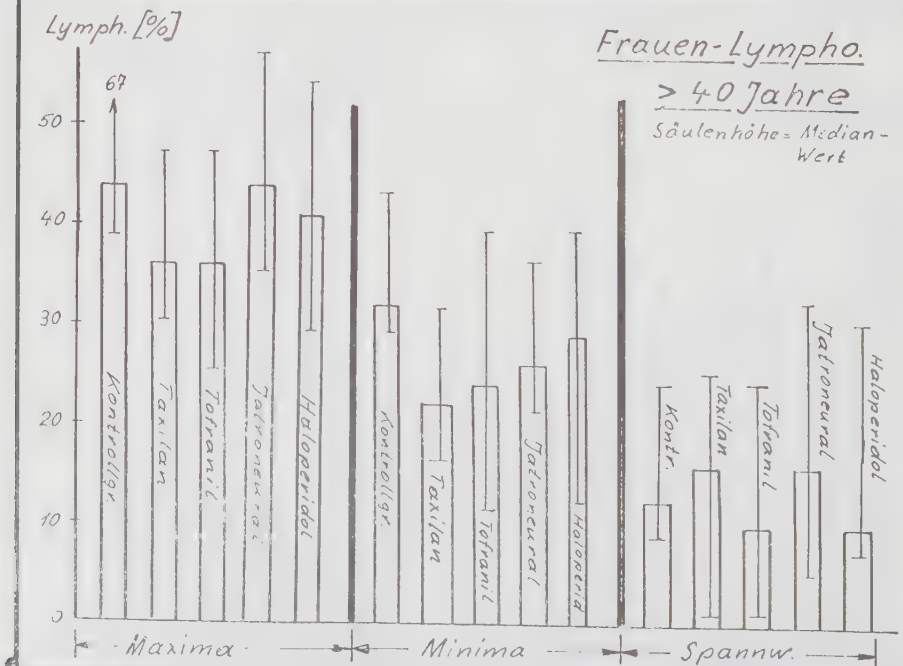
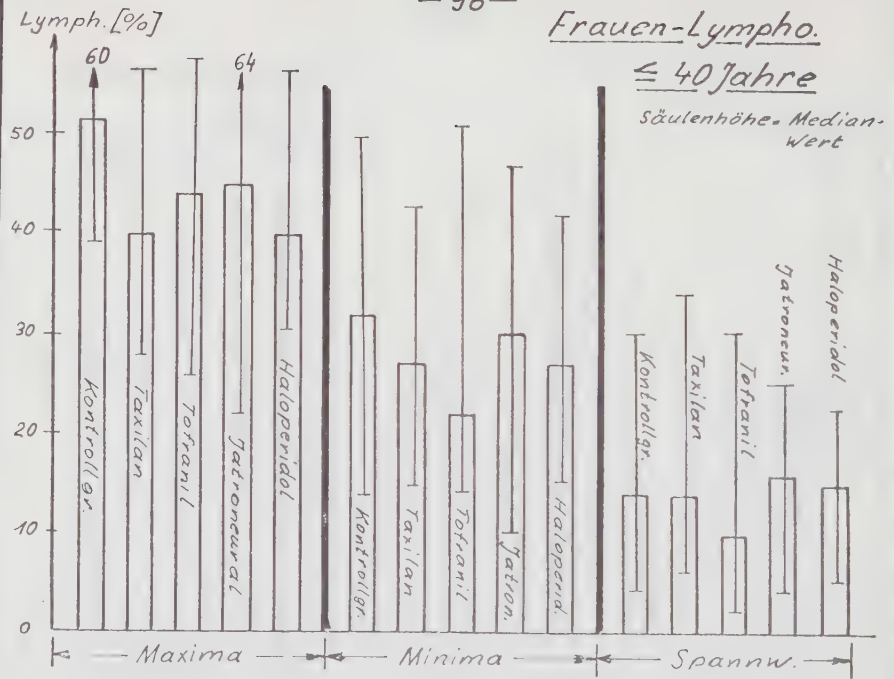


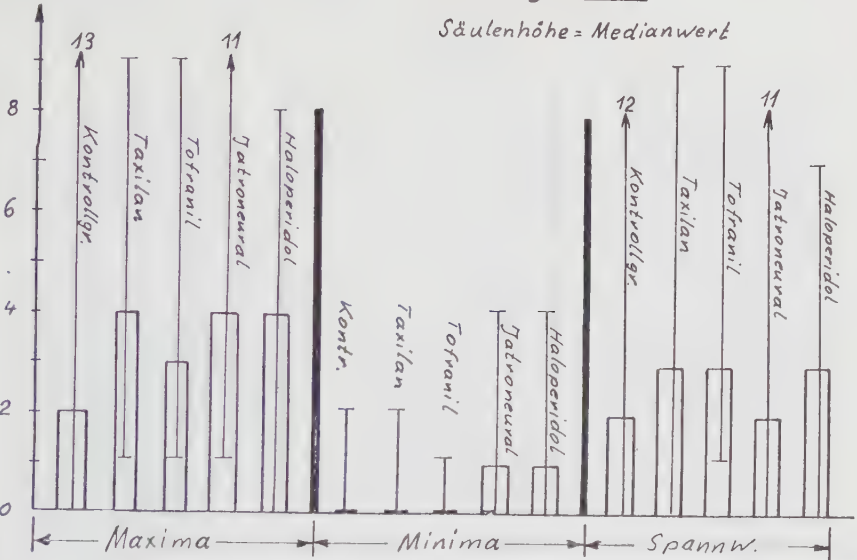
Abb. 19

Frauen-Stabk.

≤ 40 Jahre

Säulenhöhe = Medianwert

Stabk. [%]



Frauen-Stabk.

> 40 Jahre

Säulenhöhe = Medianwert

Stabk. [%]



Frauen- Eos.

≤ 40 Jahre

Säulenhöhe = Medianwert



Frauen- Eos.

> 40 Jahre

Säulenhöhe = Medianwert



Abb. 21

Lebenslauf

Ich, Maria-Luise Schäper geb. Krause, wurde am 23.2.1944 in Gollnow/Pommern geboren. Meine Eltern, der Versicherungsangestellte Fritz Krause und seine Ehefrau Emma Krause zogen bei Kriegsende mit meinem Bruder und mir in das kleine Dorf Zarnekow/Krs. Greifswald. Wir übernahmen eine Landwirtschaft, ich ging in Zarnekow und später in Greifswald zur Schule.

1959 folgten meine Mutter, mein Bruder und ich meinem Vater nach West-Berlin; mein Vater hatte schon 1951 die DDR verlassen. In Berlin-Schöneberg besuchte ich die Robert-Blum-Schule und machte dort 1962 das Abitur.

1963 begann ich an der FU Berlin Slavistik zu studieren, mit dem Ziel, Studienrätin zu werden. 1966 legte ich die 1. Wissenschaftliche Prüfung für das Amt des Studienrats ab.

Während des Slavistikstudiums hatte ich viel in Krankenhäusern gearbeitet und mich eng der Evangelischen Kirche angeschlossen. Durch diese beiden Impulse bewegt, entschloß ich mich zum Studienwechsel und begann im WS 1966 mit dem Medizinstudium. Ich blieb während der ganzen Studienzeit in Berlin.

1969 heiratete ich den Ingenieur Wolfgang Schäper.

Im August 1973 legte ich die letzte Prüfung des Staatsexamens ab. Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich im Städt. Behring-Krankenhaus, Berlin-Zehlendorf und im Theodor-Wenzel-Krankenhaus, Berlin-Wannsee. Seit Erteilung der Approbation, im Juli 1975, arbeite ich als Assistenzärztin in der Klinik am Kleinen Wannsee, Krankenhaus für Innere Krankheiten.

